

МИСТЕРСТВО 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 г.  
выпуск 9

Минск  
«Медисонт»  
2016

Настоящий сборник включает публикации научных исследований ученых из зарубежных и отечественных научных организаций, посвященных актуальным проблемам акушерства, гинекологии, педиатрии и медицинской генетики. Коллегией Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь 28 апреля 2014 г. (протокол № 9/12) принято решение о включении данного сборника научных трудов в перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований по медицинской отрасли науки (научное направление – акушерство и гинекология, педиатрия, генетика). Особое внимание в сборнике уделено новым методам профилактики, диагностики, лечения, инновационным технологиям, организационным мероприятиям по снижению материнской, перинатальной, младенческой и детской смертности, заболеваемости женщин и детского населения. Рассматриваются основные аспекты патологии неогатального периода, кардиологии, неврологии, нефрологии, онкологии и пульмонологии детского возраста.

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

Редакционная коллегия:

Канд. мед. наук, доц. (председатель) *К. У. Вильчук;*

Д-р мед. наук, доц. (заместитель председателя) *Е. А. Узлеко;*

Члены редакционной коллегии:

Д-р мед. наук, проф. *Г. А. Шишко;* д-р мед. наук, проф. *Н. С. Парамонова;*

Д-р мед. наук, проф. *С. И. Михалевич;* д-р мед. наук *Е. Г. Ильина;*

Д-р биол. наук, проф. член-корреспондент НАН Беларуси *О. Г. Давыденко;*

Д-р мед. наук, проф. *О. А. Пересада;* канд. мед. наук *О. В. Прибушня;*

Канд. мед. наук *М. Г. Девялтовская;* канд. мед. наук, доц. *Т. В. Гнедько;*

Канд. мед. наук *И. В. Курлович;* канд. мед. наук *И. В. Наумчик;*

# СОДЕРЖАНИЕ

<b>АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ.....</b>	<b>9</b>
Акулич Н.С., Савицкая В.М., Коршикова Р.Л., Янцевич А.Г. ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЖЕНЩИН С ПАТОЛОГИЕЙ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА .....	9
Акулич Н.С., Юдина О. А., Казакова У.Ф. МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ.....	13
Андреева Н. Л. ОРГАНИЗАЦИОННО-МЕТОДИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ И ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННЫХ НА ФОНЕ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ .....	17
Белуга М.В., Курлович И.В., Зубовская Е.Т., Митрошенко И.В., Юркевич Т.Ю., Демидова Р.Н. АНАЛИЗ РЕТРОСПЕКТИВНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ РАННИХ СРОКОВ .....	24
Ванюкевич М.В. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ МАГНИЯ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ.....	33
Вербицкая М.С., Вербицкий В.С., Коршикова Р.Л., Зданкевич И.И. ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ДИСПЛАЗИИ ШЕЙКИ МАТКИ .....	37
Гриневич Т.Н. СРАВНЕНИЕ РЕФЕРЕНТНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РОТАЦИОННОЙ ТРОМБОЭЛАСТОМЕТРИИ ВНЕ И ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ ПРОТЕКАЮЩЕЙ БЕРЕМЕННОСТИ .....	43
Гузей И.А. ОСОБЕННОСТИ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА У ДЕВОЧЕК- ПОДРОСТКОВ С АНОМАЛЬНЫМИ МАТОЧНЫМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ .....	47
Курлович И.В., Белуга М.В., Римашевский В.В., Демидова Р.Н., Зубовская Е.Т., Митрошенко И.В., Юркевич Т.Ю., Сержанкова Е.Н. АНАЛИЗ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЖЕНЩИН С НАСЛЕДСТВЕННЫМИ ТРОМБОФИЛИЯМИ, ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ И ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ .....	53

Курлович И.В., Белуга М.В., Зубовская Е.Т., Юркевич Т.Ю., Демидова Р.Н., Митрошенко И.В., Вильчук В.К. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ АНТИАГРЕГАНТНОЙ И АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ТРОМБОФИЛИЯМИ.....	63
Курлович И.В., Вильчук К.У., Белуга М.В., Зубовская Е.Т., Митрошенко И.В., Юркевич Т.Ю., Демидова Р.Н., Виктор С.А. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ РАННИХ СРОКОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	70
Курлович И.В., Семенчук В.Л., Ещенко А.В., Ващилина Т.П. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ .....	78
Кухарчик Ю.В., Гутикова Л.В., Сытый А.А., Ракович Д.Ю. НЕИММУННАЯ ВОДЯНКА ПЛОДА: АУДИТ СЛУЧАЕВ.....	84
Милош Т.С. ХИРУРГИЧЕСКАЯ МЕНОПАУЗА – КАК ПРЕДИКТОР МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ И МОРФОЛОГИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ У ЖЕНЩИН ПРЕМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВОЗРАСТА .....	89
Милош Т.С., Гутикова Л.В., Зверко В.Л. ОСОБЕННОСТИ ГЕМОСТАЗИО-ГОРМОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ У ЖЕНЩИН С ТОТАЛЬНОЙ АДНЕКСЭКТОМИЕЙ В ПРЕМЕНОПАУЗЕ И ВОЗМОЖНОСТЬ ИХ КОРРЕКЦИИ.....	94
Михалевич С.И., Мардас А.В., Марковская Т.В., Недень Л.Ч. ОПЫТ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЖЕНЩИН С МИОМОЙ МАТКИ БОЛЬШИХ РАЗМЕРОВ .....	99
Михалевич С.И., Мардас А.В., Марковская Т.В., Недень Л.Ч. ОПТИМИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ВЕДЕНИЮ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЖЕНЩИН С МИОМОЙ МАТКИ БОЛЬШИХ РАЗМЕРОВ С ПРИМЕНЕНИЕМ РЕКОНСТРУКТИВНО-ПЛАСТИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ НА МАТКЕ ВО ВРЕМЯ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ.....	110
Мицкевич Е.А., Дивакова Т.С. ПЕРИНЕОТОМИЯ XXI ВЕКА: ПРЕИМУЩЕСТВА И РИСКИ .....	123
Панкратова О.А., Данилова Л.И., Курлович И.В., Скрипленок Т.Н., Римашевский В.В. СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ГЕСТАЦИОННОГО И ПРЕГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА .....	128

Римашевский В.В., Недень Л. Ч., Панкратова О.А. Скрипленок Т.Н. ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ АНЕСТЕЗИИ ПРИ ОПЕРАЦИИ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ I ТИПА .....	133
Савицкая В.М. ЛЕЧЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БЕРЕМЕННЫХ .....	141
Савицкая В.М., Коршикова Р.Л., Акулич Н.С., Павлукова С.А., Терешко Е.В. БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ВАГИНОЗ: ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ .....	147
Сушкова О.С., Курлович И.В., Семенчук В.Л., Ещенко А.В., Виктор С.А. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ .....	144
Жаворонок А.Н., Ткачѳв А.В., Дзядзько А.М. ПЕРИОПЕРАЦИОННОЕ ОБЕЗБОЛИВАНИЕ РОДИЛЬНИЦ АДЬЮВАНТНЫМ ВВЕДЕНИЕМ МОРФИНА ПРИ СПИНАЛЬНОЙ АНЕСТЕЗИИ.....	163
Ткаченко О.В., Курлович И.В., Панкратова О.А., Римашевский В.В., Белуга М.В. ОПЫТ ВЕДЕНИЯ БЕРЕННОСТИ И РОДОВ У ЖЕНЩИН С ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПОЧКОЙ.....	171
Шириналиев Н. М., Андреева Н. Л. РАК ШЕЙКИ МАТКИ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С БЕРЕМЕННОСТЬЮ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) .....	177
Юрлевич А.С., Пересада О.А., Верес И.А., Пешняк Ж.В., Бондарук О.Н., Соколовская М.Н. ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ КЛЕТОК КРОВИ КАК КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ ПОСЛЕРОДОВОГО ЭНДОМЕТРИТА .....	185
<b>ПЕДИАТРИЯ .....</b>	<b>193</b>
Белькевич А.Г., Козыро И.А., Сукало А.В. КЛИНИЧЕСКАЯ, ЛАБОРАТОРНАЯ И ГЕНЕАЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТУБУЛОПАТИЙ У ДЕТЕЙ.....	193
Бобок Н.В., Борисова Т.С., Солтан М.М., Балашенко А.А. ОСОБЕННОСТИ ДИНАМИКИ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ УЧАЩИХСЯ I-II СТУПЕНЕЙ ОБУЧЕНИЯ .....	195

Бутыгина В.Л., Сукало А.В., Солнцева А.В., Уварова Е.В., Прилуцкая В.А., Горячко А.Н. ЧАСТОТА ЗАБОЛЕВАНИЙ КРУПНОВЕСНЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ В ПЕРВЫЕ ДВА ГОДА ЖИЗНИ .....	199
Вильчук К.У. ИНТЕГРАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ КОМПЕНСАЦИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ КОНСТРИКЦИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ СОСУДОВ У ДЕТЕЙ С ПИЕЛОНЕФРИТАМИ: РОЛЬ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ .....	203
Гнедько Т.В., Берестень С.А., Ковшун Д.С. ЧАСТОТА И СТРУКТУРА АЛИМЕНТАРНО-ЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ .....	207
Гнедько Т.В., Белуга М.В., Берестень С.А. СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ НА ПЕРВОМ ГОДУ ЖИЗНИ У ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ ПОСЛЕ ВНУТРИУТРОБНОЙ ГЕМОТРАНСФУЗИИ .....	214
Гнедько Т.В., Берестень С.А., Капура Н.Г., Мезян С.М. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АЛИМЕНТАРНО-ЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СРЕДИ ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ ДО 1 МЕСЯЦА .....	220
Горбач Л.А., Буйневич И.В., Бутько С.В., Горбачева В.А. ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ТУБЕРКУЛЕЗОМ СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ В ВОЗРАСТЕ 0-19 ЛЕТ, ПРОЖИВАЮЩЕГО В ПОСТРАДАВШИХ ОТ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АВАРИИ РАЙОНАХ ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ .....	225
Горбач Л.А., Воробьев В.О., Исаенко Н.А., Ромащенко Д.Г. ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ СРЕДИ ДЕТСКО-ПОДРОСТКОВОГО НАСЕЛЕНИЯ ПОСТРАДАВШИХ ОТ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ КАТАСТРОФЫ РАЙОНОВ МОГИЛЕВСКОЙ ОБЛАСТИ .....	232
Горбач Л.А., Шарапова С.О., Сакович И.С. СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ ИЗ КОНТАКТА С ПАЦИЕНТАМИ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ В ПОСТРАДАВШИХ ОТ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АВАРИИ РАЙОНАХ .....	240
Горбач Л.А. УРОВЕНЬ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗОМ И ЕЕ ДИНАМИКА СРЕДИ ПОДРОСТКОВОГО НАСЕЛЕНИЯ ПОСТРАДАВШИХ ОТ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ КАТАСТРОФЫ РАЙОНОВ .....	246
Капура Н.Г., Гнедько Т.В., Санковец Д.Н. ОЦЕНКА АБДОМИНАЛЬНОЙ ОКСИМЕТРИИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ВРОЖДЕННОЙ ПНЕВМОНИЕЙ .....	253

Максимович Н. А. ЭНДОТЕЛИЙ, ФАКТОРЫ РИСКА АТЕРОСКЛЕРОЗА И КЛИНИКА ВЕГЕТАТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У ДЕТЕЙ.....	259
Прилуцкая В.А., Сапотницкий А.В., Горячко А.Н., Бутыгина В.Л., Уварова Е.В. НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ СИМУЛЯЦИОННОГО ОБУЧЕНИЯ СТУДЕНТОВ ПРАКТИЧЕСКИМ НАВЫКАМ ПЕРВИЧНОЙ РЕАНИМАЦИИ НОВОРОЖДЕННЫХ.....	264
Прилуцкая В.А., Бучель Ю.Ю., Гурина Н.Б. ОСОБЕННОСТИ СИНДРОМА АРНОЛЬДА-КИАРИ У ДЕТЕЙ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ .....	267
Санковец Д.Н. ПОКАЗАТЕЛИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ И АБДОМИНАЛЬНОЙ ОКСИГЕНАЦИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ .....	272
Симченко А.В., Девялтовская М.Г. ВЛИЯНИЕ ГИПЕРБАРИЧЕСКОЙ ОКСИГЕНАЦИИ НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ ГЕМОДИНАМИКУ У НОВОРОЖДЕННЫХ С ГИПОКСИЧЕСКИ- ИШЕМИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ.....	280
Симченко А.В., Девялтовская М.Г. ТИПЫ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У НОВОРОЖДЕННЫХ С ГИПОКСИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ.....	286
Тананко Е.М. МОНИТОРИНГ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ В УСЛОВИЯХ УЧРЕЖДЕНИЙ ОБРАЗОВАНИЯ.....	293
Чехович Г.И., Аубакирова Б.С. КАТАМНЕЗ И ОСОБЕННОСТИ РЕАБИЛИТАЦИИ МАЛОВЕСНЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ БЛД .....	297
Якимович Н.И., Рамизовская Е.А. ПОЗДНЯЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ. НЕОБХОДИМОСТЬ ПРОФИЛАКТИКИ .....	302

<b>МЕДИЦИНСКАЯ ГЕНЕТИКА.....</b>	<b>307</b>
Головатая Е.И., Прибушеня О.В., Савенко Л.А. МОЗАИЦИЗМ ПО ТРИСОМИИ 18 ХРОМОСОМЫ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ В ПЕРВОМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ.....	307
Ершова-Павлова А.А., Карпенко Г.И., Лазаревич А.А., Хмель Р.Д., Наумчик И.В. ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ ЛЕГКИХ В ПОПУЛЯЦИИ БЕЛАРУСИ .....	312
Зимовина Т.С., Демидович Т.В., Зубова Т.В., Гусина Н.Б. СЕМЕЙНЫЙ СЛУЧАЙ СИНДРОМА ЛИ: КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА .....	317
Мотюк И.Н., Головатая Е.И., Громько О.А., Муреня О.А., Наумчик И.В., Разина С.А. СИНДРОМ «КОШАЧЬЕГО КРИКА» (ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ И ПРОГНОЗ ДЛЯ СЕМЬИ) .....	321
Сокольник В.П. TUDOR-ДОМЕН СОДЕРЖАЩИЕ БЕЛКИ КАК МОДУЛЯТОРЫ АКТИВНОСТИ ХРОМАТИНА.....	326
Хурс О.М., Зимовина Т.С., Калинина Е.А., Венчикова Н.А., Демидович Т.В., Гончарова Е.Г. СУБТЕЛОМЕРНАЯ ДЕЛЕЦИЯ 22q13.3: КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА .....	331
ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ.....	337



## ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЖЕНЩИН С ПАТОЛОГИЕЙ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

Акулич Н.С., Савицкая В.М., Коршикова Р.Л., Янцевич А.Г.  
УО «Белорусский государственный медицинский университет»,  
г. Минск, Республика Беларусь

**Резюме.** В статье приведены результаты ретроспективного анализа историй родов женщин с патологией системы гемостаза.

**Ключевые слова:** невынашивание беременности, коагулопатии, система гемостаза.

**Введение.** Проблема самопроизвольного преждевременного прерывания беременности имеет не только медицинское, но и социальное значение, так как тесно связана с вопросами бесплодия, мертворождения, рождения недоношенных и гипотрофичных детей, дающих высокую заболеваемость и определяющих уровень детской смертности. Невынашивание беременности относится к числу довольно частых видов акушерской патологии, составляя 10–25% [5].

Одной из причин невынашивания беременности являются коагулопатии, включающие в себя приобретенные, аутоиммунные (в частности АФС) и генетические формы [1, 6].

Система гемостаза – это совокупность биологических и биохимических процессов, обеспечивающих в организме предупреждение и купирование кровотечений и регулирующих агрегатное состояние крови. Состояние системы гемостаза определяет течение и исход беременности для матери и плода [2]. Физиологически протекающая беременность и физиологические роды сопряжены с адаптацией системы гемостаза, которая характеризуется определенными качественными сдвигами в различных звеньях данной системы. Изменения свертывающей системы крови во время беременности заключаются в постоянном снижении фибринолитической активности и повышении коагуляции крови, и направлены, прежде всего на снижение объема физиологической кровопотери в родах.

Нарушения в системе гемостаза могут стать причиной таких осложнений беременности, как гестоз, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, анемия, фетоплацентарная недостаточность, задержка роста плода. Если гемостаз женщины исходно гиперактивен, то во время беременности могут образоваться микротромбы в сосудах матки и плаценты, что приводит к выкидышу или к замершей беременности [3].

Показателем гемостазиограммы, который указывает, есть в организме повышенное свёртывание крови, является уровень D-димеров. В норме его значение в сроке 8–12 недель беременности менее 290 нг/мл, в 22–24 недели – менее 470 нг/мл, в 30–32 недели – менее 600 нг/мл, в 32–34 недели – менее 700 нг/мл, в 38–40 недель – менее 1000 нг/мл. Превышение указанных значений говорит о том, что кровь у женщины густая и вязкая, склонная к образованию тромбов.

Если у беременной выявлена патология системы гемостаза, необходимо проводить лечение. Своевременная коррекция возникающих аутоиммунных, гемостазиологических, метаболических нарушений во время беременности, в родах и в послеродовом периоде у пациенток с патологией системы гемостаза позволяет снизить риск развития тромбэмболических осложнений у женщин и способствовать рождению жизнеспособных детей [4].

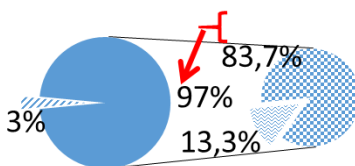
*Цель:* изучить тактику ведения беременных, осложнения беременности, родов, послеродового периода, а также состояние плода при наличии коагулопатии у женщины.

**Материалы и методы исследования.** На базе УЗ «1 ГКБ» г. Минска проведен ретроспективный анализ 600 историй родов за период 2014 г., из них было отобрано 30 пациенток с патологией системы гемостаза. Критерием отбора пациенток являлось повышение уровня Д-димеров в коагулограмме беременных.

**Результаты исследования и обсуждение.** В исследовании принимали участие пациентки в возрастной категории от 21 года до 37 лет: 40% пациенток – в возрасте 28–30 лет, 24% – в возрасте от 25–27 лет, 13% – в возрасте 31–37 лет и 10% – в возрасте 21–24 года. Средний возраст пациенток составил 28,5 лет.

Лечение пациенток с патологией системы гемостаза проводилось низкомолекулярными гепаринами: надропарин кальций (фраксипарин) в дозе 0,3 мл (2850 МЕ), дальтепарин натрий (фрагмин) в дозе 2500 МЕ, бемипарин натрий (цибор) в дозе 2500–3500 МЕ. Уровень D-димеров у обследуемых пациенток колебался от 905нг/мл до 4188 нг/мл.

В результате проведенного исследования выявлено, что основными осложнениями беременности со стороны плода являются дистресс плода, хроническая фетоплацентарная недостаточность, хроническая гипоксия плода и синдром задержки развития плода. При этом в процентном соотношении 97% приходится на хроническую фетоплацентарную недостаточность и хроническую гипоксию плода, дистресс плода составляет 3%. У 13,3 % исследуемых имело место сочетание хронической фетоплацентарной недостаточности, хронической гипоксией плода и синдромом задержки развития плода (рисунок 1).



**Рисунок 1 – Осложнения беременности со стороны плода**

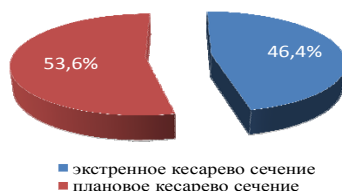
Основными осложнениями беременности со стороны матери при патологии системы гемостаза являются: угроза преждевременных родов – 30%; угроза выкидыша – 26,7%; гестоз – 26,7%; анемия – 16,7%; реже диагностировались маловодие (6,7%) и многоводие (3%). При этом по результатам исследования было выявлено, что из 30% случаев с угрозой преждевременных родов только 6% закончились преждевременными родами, а остальные 24% – срочными родами (рисунок 2).



**Рисунок 2 – Исходы родов**

Из осложнений родов чаще наблюдались преждевременное излитие околоплодных вод (23,3%), асфиксия плода (13,3 %) и вторичная слабость родовой деятельности (10%).

У пациенток с патологией системы гемостаза родоразрешение проводилось через естественные родовые пути (6,7%) и путем операции кесарева сечения (93,3%). Родоразрешение путем операции кесарева сечения в 53,6% проводилось в плановом порядке, в 46,4% случаев – экстренно (рисунок 3).



**Рисунок 3 – Родоразрешение путем операции кесарева сечения**

В 76,9% экстренное кесарево сечение проводилось по показаниям со стороны плода и в 23,1% случаев – по показаниям со стороны матери.

Показаниями для планового кесарева сечения явились оперированная матка (46,7%), миома матки (26,7%), тазовое предлежание плода (13,3%) и сочетанные показания (13,3%). Показаниями для экстренного кесарева сечения со стороны матери явились предлежание плаценты в 33,4% случаев, клинически узкий таз и слабость родовой деятельности по 33,3%. Показанием со стороны плода во всех исследуемых случаях явилось усугубление хронической фетоплацентарной недостаточности в родах или острая гипоксия плода.

При исследовании особенностей течения послеродового периода выявлено, что в 30% случаев данный период проходил на фоне анемии, а в 70% – без особенностей. Это можно связать с адекватной тактикой ведения беременности и родов.

**Заключение:**

1. Средний возраст женщин, имевших патологию системы гемостаза, составил 28,5 лет.

2. Течение беременности осложнилось у 30% пациенток угрозой преждевременных родов, у 26,7% – угрозой выкидыша. Однако в большинстве

случаев, благодаря адекватному лечению антикоагулянтами, беременность удалось пролонгировать.

3. Наиболее частые осложнения со стороны плода у пациенток с патологией гемостаза – хроническая фетоплацентарная недостаточность, хроническая гипоксия плода и синдром задержки развития плода (97%).

4. Из осложнений родов у пациенток с патологией системы гемостаза чаще наблюдаются преждевременное излитие околоплодных вод (23,3%), асфиксия плода (13,3 %) и вторичная слабость родовой деятельности (10%).

5. Родоразрешение пациенток в 93,3% случаев проводилось путем операции кесарева сечения.

6. Послеродовой период у женщин с патологией системы гемостаза проходит на фоне анемии – 30%.

#### **Литература**

1. Антифосфолипидный синдром: диагностика, клиника, прегравидарная подготовка, ведение беременности, родов и послеродового периода: учеб. метод. пособие / Л.Ф. Можейко, Е.В. Терешко. – Минск: БГМУ, 2013. – 27 с.

2. Краснопольский В.И., Мельников А.П., Бокарев И.Н. Современные проблемы нарушений гемокоагуляции в акушерстве // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – Т.10, № 2. – С.20-27.

3. Лелевич С.В. Клинико-лабораторные особенности периода беременности: учебно-методическое пособие для студентов лечебного, педиатрического факультета и врачей. – Гродно: ГрГМУ, 2010. – 52 с.

4. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Смирнова Л.М. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике. Руководство для врачей. – М.: ООО «МИА», 2011. – 1056 с.

5. Сидельникова, В. М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием: метод. пособие и клин. протоколы / В. М. Сидельникова. Москва: МЕДпресс-информ, – 2010. 219 с.

6. Coher D., Berger S. P., Steup – Beekman G. M. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. BMJ. 2010 – 2541 с.

## **THE COURSE OF PREGNANCY AND LABOR IN WOMEN WITH DISORDERS OF HEMOSTATIC SYSTEM**

**Akulich N.S., Savickaya V.M., Korshikova R.L., Yantsevich A.G.**

*EI «BSMU», Minsk, Republic of Belarus*

**Summary.** The article presents the results of the retrospective analysis of women's birth stories with disorders of hemostatic system.

**Keywords:** incomplete pregnancy, coagulopathy, hemostatic system.

Поступила 30.09.2016 г.

## МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ

Акулич Н.С., Юдина О. А., Казакова У.Ф.

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

**Резюме.** В статье представлены результаты морфологических исследований биоптатов пациенток с бесплодием. Выявлены этиологические факторы риска развития и пусковой механизм хронических воспалительных процессов в эндометрии. Показана значимость диагностики хронических эндометритов гистологическим методом – обнаружение и систематизация морфологических изменений в биоптатах эндометрия.

**Ключевые слова:** хронический эндометрит, бесплодие.

**Введение.** Бесплодие является важной и достаточно сложной современной медико-социальной проблемой. Бесплодие в браке – практически всегда социальное, психологическое и физическое неблагополучие. В последние годы частота случаев бесплодия растет. По данным ВОЗ от бесплодия во всем мире страдает 60 – 80 млн. пар. В Республике Беларусь около 15 % супружеских пар бесплодны. В структуре бесплодных браков женское бесплодие составляет 45%, мужское – 40%, в 30% случаев бесплодными являются оба супруга. Несмотря на генетически детерминированную и очень высокую степень биологической надежности процесса репродукции, в различных отделах репродуктивной системы у женщин могут возникать патологические процессы, нарушающие сложные биологические механизмы их функционирования и приводящие к бесплодию в браке [1]. Причины женского бесплодия многообразны, в том числе, в 15–25% случаев, это различные гинекологические заболевания, не сопровождающиеся нарушением овуляции и непроходимостью труб. Распространенной гинекологической патологией является хронический эндометрит.

Хронический эндометрит, который встречается у женщин преимущественно в репродуктивном возрасте, ведет к нарушению менструальной, секреторной и генеративной функций, нередко является причиной осложненного течения беременности, родов и послеродового периода, а так же служит причиной бесплодия [3]. Успешная имплантация требует наличия рецептивного эндометрия и нормального взаимодействия между ним и зародышем. При хроническом эндометрите отмечается снижение чувствительности рецепторов эндометрия к действию половых гормонов и неполноценность циклических превращений, даже при удовлетворительном синтезе гормонов [2].

В последнее время преобладают формы хронического эндометрита, которые протекают латентно, без выраженной симптоматики. Ввиду отсутствия жалоб пациентки несвоевременно обращаются к специалистам, в связи с чем, лечение проводится не вовремя или не проводится вообще. Сложность выявления хронического эндометрита заключается в отсутствии симптомов, а также применении зачастую неэффективных диагностических методов. Ультразвуковое сканирование при хроническом эндометрите не дает точных результатов. Более информативным методом является гистероскопия, которую проводят в раннюю пролиферативную фазу. Наиболее точным методом диагностики хронического

эндометрита является иммуногистохимическое исследование – забор исследуемого материала из матки проводится методом аспирационной биопсии в пролиферативную фазу менструального цикла [4].

Ранняя диагностика позволит своевременно назначить лечение хронического эндометрита и, соответственно, восстановить нормальную трансформацию эндометрия, необходимую для вынашивания беременности.

*Цель:* систематизация морфологических изменений в биоптатах эндометрия у женщин для оптимизации диагностики хронического эндометрита.

**Материалы и методы исследования.** При изучении данной темы был использован архивный и текущий биопсийный материал УЗ «Городское клиническое патологоанатомическое бюро» за 2015 год.

Все биоптаты были взяты из полости матки в первой половине менструального цикла (4–9 дни) для оценки состояния функционального и базального слоев эндометрия.

Всего исследовано 25720 биоптатов (соскобы из полости матки) у пациенток с диагнозом «бесплодие» в возрасте от 18 до 51 года, из них с диагнозом «хронический эндометрит» 18615 (что составило 72,4 %) в возрасте от 18 до 44 лет, средний возраст  $29,7 \pm 13, 2$  года.

**Результаты исследования и обсуждение.** Все биоптаты были взяты из полости матки в первой половине менструального цикла (с 4 по 9 день) – для оценки состояния функционального и базального слоя эндометрия.

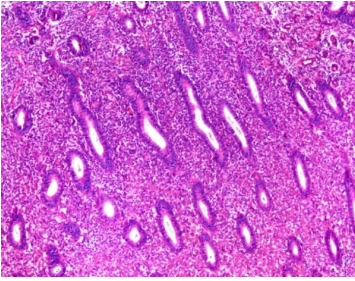
Часть биоптатов в нашем исследовании соответствовала морфологической норме (рисунок 1): железы ровные, равномерно распределены, эпителий желез многорядный, малое количество волокон цитогенной стромы.

В части биоптатов была обнаружена лимфоцитарная круглоклеточная инфильтрация (рисунок 2). Наличие круглоклеточной инфильтрации, говорит о том, что протекает хронический процесс (при острых и гнойных процессах – инфильтрация сегментоядерная и др.).

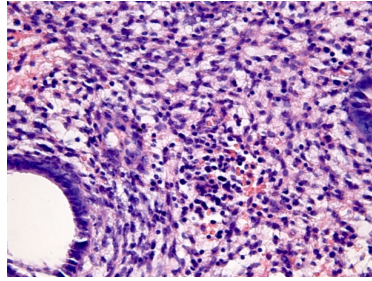
В части биоптатов наблюдалось формирование вторичных лимфоидных фолликулов (рисунок 4).

Когда процесс хронического воспаления протекает более длительно, имеет место образование склероза стромы (рисунок 3а). Чаще встречался периваскулярный склероз (рисунок 3б). Склероз препятствует отторжению функционального слоя от базального, происходит обратное развитие.

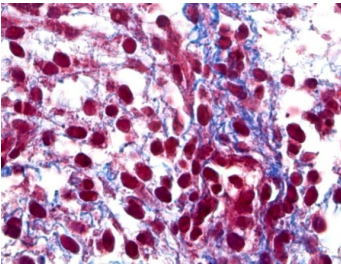
В части биоптатов эндометрий не соответствовал фазе менструального цикла, что приводило к развитию гипо– (рисунок 5) и гиперпластических (рисунок 6) процессов в эндометрии. К гиперпластическим процессам относятся так же и полипы эндометрия (рисунок 7), которые мы так же обнаруживали во время исследования.



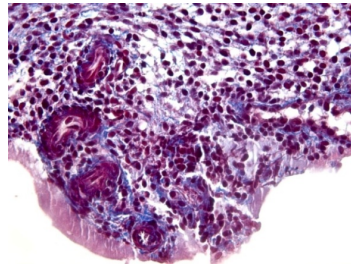
**Рисунок 1 – Морфологическая норма**



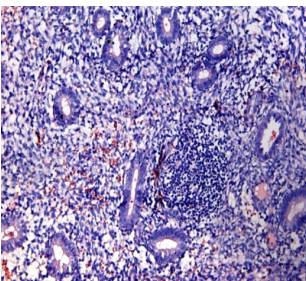
**Рисунок 2 – Диффузная круглоклеточная инфильтрация**



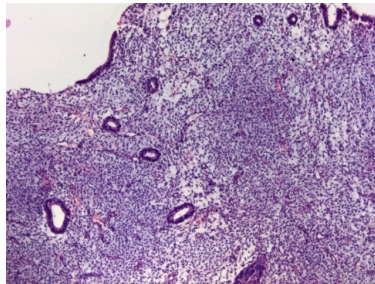
**Рисунок 3а – Склероз стромы**



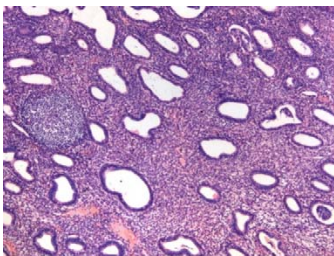
**Рисунок 3б – Периваскулярный склероз**



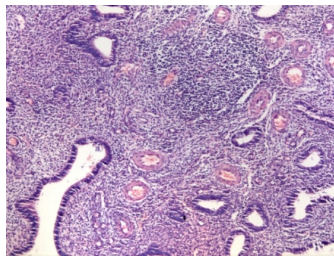
**Рисунок 4 – Лимфоидные фолликулы**



**Рисунок 5 – Гипопластический эндометрий**



**Рисунок 6 – Гиперпластический эндометрий**



**Рисунок 7 – Полип эндометрия**

В симптомокомплексе «хронический эндометрит» морфологическими диагностическими критериями являлись:

- диффузная круглоклеточная инфильтрация (93 %), (рисунок 2);
- склероз стромы (87 %), (рисунок 3);
- наличие лимфоидных фолликулов в строме (62 %), (рисунок 4);
- наличие признаков нарушения отторжения (57 %).

#### **Заключение:**

1. Хронический эндометрит и вызванные им морфофункциональные нарушения являются одной из причин бесплодия и невынашивания беременности.

2. Наиболее частыми морфологическими проявлениями (морфологическими маркерами) хронического эндометрита являются: диффузная круглоклеточная инфильтрация (93%) и склероз стромы (87%).

3. Хронический эндометрит сопровождается различными патологическими изменениями эндометрия: гиперплазия, полипы, гипоплазия, обратное развитие при нарушенном отторжении.

#### **Литература**

1. Аксененко В.А., Лайпанова М.В., Лавриненко Е.Б., Кошель Е.М. Воспалительные заболевания половых органов женщины и их влияние на репродукцию // Проблемы репродукции: III междунар. Конгресс по репродуктивной медицине. М., 2009. – с.267-268.
2. Кортиков А.Р. Экспрессия рецепторов эндометрия к эстрогенам и прогестерону при бесплодии, обусловленном хроническим эндометритом // Проблемы репродукции №2. – том 12. – 2006. – с. 7.
3. Кузнецова А.В. Хронический эндометрит // Архив патологии №3. – том 62. – 2000. – с. 48.
4. Кузнецова А.В. Морфологические особенности хронического эндометрита // Архив патологии №5. – том 63. – 2001. – с. 8.



## MORPHOLOGICAL PECULIARITIES OF ENDOMETRIUM IN WOMEN WITH INFERTILITY

**Akulich N.S., Yudina O.A., Kazakova U. F.**  
*EI «BSMU», Minsk, Republic of Belarus*

**Summary.** The article presents the results of morphological studies of biopsy specimens of patients with infertility. Identified etiological risk factors for the development and starting mechanism of chronic inflammatory processes in the endometrium. The work shows the importance of diagnosing chronic endometritis histologically – detection and systematization of morphological changes in endometrial biopsy.

**Keywords:** chronic endometritis, infertility.

Поступила 30.09.2016 г.

## ОРГАНИЗАЦИОННО-МЕТОДИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ И ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННЫХ НА ФОНЕ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**Андреева Н. Л.**

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

**Резюме.** Современные методы лечения дифференцированного рака щитовидной железы дают хорошие отдаленные результаты. Однако с каждым годом увеличивается число беременных пациенток со злокачественными заболеваниями щитовидной железы. В статье освещены современные взгляды на планирование, ведение беременности и родоразрешение пациенток на фоне рака щитовидной железы.

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

**Введение.** Взрыв на Чернобыльской АЭС в Украине 26 апреля 1986 года привел к значительному выбросу радиоактивных материалов, особенно йода ( $I_{131}$ ) и цезия ( $Cs_{134}$  и  $Cs_{137}$ ), над большинством европейских стран, но самое большое загрязнение произошло на обширных территориях Беларуси, Российской Федерации и Украины. В результате облучения щитовидной железы  $I_{131}$  число ежегодно регистрируемых случаев заболевания рака щитовидной железы (РЩЖ) увеличилось с 668 в 1996 г. до 1064 в 2011 г. (в 1,6 раза). По данным ВОЗ, частота РЩЖ у детей возросла в 34 раза [1]. Такой прирост заболеваемости данной патологией делает этот вопрос особенно актуальным в наши дни, особенно на фоне усовершенствования методов диагностики таких состояний.

Проблема РЩЖ приобретает особый интерес, так как дифференцированным РЩЖ болеют в основном женщины детородного возраста и, естественно, вероятность беременности при нем выше, чем при опухолях, которые возникают

у женщин старшей возрастной группы. Около 10% случаев РЩЖ приходится на репродуктивный возраст: диагностируется во время беременности или в начале послеродового периода [2].

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

С целью диагностической оценки йоддефицитных состояний у беременных с раком щитовидной железы проведен анализ историй родов пациенток с раком щитовидной железы во время беременности, оценить эффективность стандартных методов лечения рака щитовидной железы и йоддефицитные состояния беременных. Оценить здоровье новорожденных от матерей с РЩЖ.

**Результаты исследования и обсуждение.** В РНПЦ «Мать и дитя» за 2015 – 2016 годы родоразрешены 205 пациенток, у которых выявлены злокачественные заболевания во время текущей беременности в разные триместры или онкозаболевания имели место в анамнезе.

Распределение пациенток по нозологическим формам:

- рак щитовидной железы 37,6 % (77 пациенток);
- лимфомы 14,6 % (30 пациенток);
- рак шейки матки 13,2 % (27 пациенток);
- рак молочной железы 6,3 % (13 пациенток);
- рак почек и мочевыводящих путей 10,2 % (21 пациенток);
- др. локализации 18,0 % (37 пациенток).

У 21,95 % (45) пациенток рак выявлен во время беременности. Основная форма: РЩЖ – 28,9 % (13).

78,05 % (160) пациенток имели онкозаболевания в анамнезе. Из них у 40,0% (64) имел место в анамнезе РЩЖ.

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

У 77 (37,6 %) пациенток имел место РЩЖ во время текущей беременности или в анамнезе.

У 99% женщин выявилась высоко дифференцированная папиллярная карцинома щитовидной железы (ЩЖ).

Объектом исследования являются:

- беременные с раком щитовидной железы – 13 пациенток;
- беременные с раком щитовидной железы в анамнезе – 64 пациентки;
- дети от матерей с раком щитовидной железы – 77 новорожденных.

В проспективную основную группу были включены 77 беременных с РЩЖ. Контрольную группу составили 30 беременных с физиологически протекающей

беременностью, не имевших анамнестических и клинических данных о заболеваниях щитовидной железы (ЩЖ). Обследование включало:

Средний возраст пациенток 29,5 лет.

Средний срок беременности при родоразрешении 38–39 недель.

50,6 % пациенток родоразрешены путем операции кесарева сечения.

77 детей от матерей с раком ЩЖ во время беременности и в анамнезе.

Один ребенок был рожден в 29 недель гестации, один – в 35 недель и два – в 37 недель. 73 младенца родились от срочных родов.

Все дети родились без асфиксии, с оценкой по шкале Апгар 8/8 и 8/9 баллов. Масса тела при рождении составила (без учета ребенка 29 недель гестации)  $3344 \pm 323$  г, рост  $52,2 \pm 1,65$  см. 38 новорожденных имели мужской пол, 39 – женский.

39 детей родились путем операции кесарева сечения, 38 – через естественные родовые пути.

Показаниями к оперативному родоразрешению в 13 случаях являлся рак ЩЖ, в сочетании с акушерскими показаниями в виде неготовности родовых путей, гестоза и др. Трое детей были рождены преждевременно оперативным путем в сроках 29, 35 и 37 недель соответственно, остальные – доношенными. Все дети родились без асфиксии, с оценкой по шкале Апгар 8/8 баллов. Масса тела при рождении (без учета ребенка 29 недель гестации) составила  $3382 \pm 335$  г, рост  $52,0 \pm 1,7$  см. Возраст матерей варьировал от 23 лет до 41 года.

Дети, рожденные от матерей с раком ЩЖ во время беременности характеризовались следующими особенностями. Все роды срочные, в сроке 38 недель и более. Масса тела при рождении составила  $3450 \pm 306$  г, рост  $52,0 \pm 1,7$  см. По половому составу дети распределились следующим образом: 6 мальчиков и 7 девочек. Все беременности одноплодные.

Дети, рожденные от матерей с раком ЩЖ в анамнезе (64 ребенка) характеризовались следующими особенностями. В сроке 35 недель был рожден 1 пациент, 37 недель – 3 ребенка, остальные роды срочные, в сроке 38 недель и более. Масса тела при рождении составила  $3322 \pm 324$  г, рост  $52,2 \pm 1,7$  см. По половому составу дети распределились следующим образом: 21 мальчик и 43 девочки. Все беременности одноплодные.

Пациентки наблюдались по поводу папиллярной аденокарциномы ЩЖ 1-4 ст., во время беременности выявлялись опухоли 1–2 ст. с единичными регионарными метастазами, без отдаленных метастазов. Пациентки родоразрешались в сроках зрелого плода, не имели значительного роста опухоли (не более 1 см), существенных осложнений течения беременности. Наблюдались у онколога, акушера, эндокринолога.

Наши исследования доказали, что оптимальными значениями при беременности являются: уровень ТТГ от 0,29 до 2,09 мЕД/л и уровень FT4 от 12,1 до 23 пмоль/л. При изучении гормональной функции тиреоидной системы у 25 беременных с РЩЖ в анамнезе по триместрам беременности уровень св. Т4 не был ниже нормы ни у одной из пациенток. Средний уровень св. Т4 у беременных был  $15,43 \pm 0,30$  2 нг/мл. Беременные находились на заместительной терапии эутироксом в дозах от 100 до 200 мкг.

Нами проведена диагностическая оценка йоддефицитных состояний у беременных с раком щитовидной железы.

Йоддефицит, испытываемый организмом, определяется по содержанию количества йода в моче и может быть:

- легким – при содержании в моче йода от 50 до 99 мкг/л;
- средней тяжести – при содержании в моче йода от 20-49 мкг/л;
- тяжелым – при содержании в моче йода < 20 мкг/л.

Исследована 51 проба мочи беременных пациенток с РЩЖ во время текущей беременности или в анамнезе, которые не получали препараты йода. У 9,8 % (5) пациенток выявлен йоддефицит легкой степени. Можно сделать вывод, что нами подобранная терапия в 90,2% случаев является адекватной и компенсирует дефицит гормонов ЩЖ и йода и не требует дополнительного назначения препаратов йода. Среднее содержание йода в моче у пациенток с РЩЖ составило  $164,29 \pm 54,00$  мкг/л.

В ткани щитовидной железы клетки ее лежат не хаотично, а упорядоченно – клетки железы образуют фолликулы (сферические образования с полостью внутри). Стенка фолликулов образована клетками щитовидной железы (так называемыми А-клетками, или тироцитами).

Выработка гормонов щитовидной железы происходит не прямым путем, а через образование промежуточного вещества, своего рода «недоделанного» гормона – тиреоглобулина. В переводе название его означает «белок щитовидной железы». Тиреоглобулин синтезируется только в клетках щитовидной железы – это очень важно понимать. В норме нигде в организме, кроме ткани щитовидной железы, тиреоглобулин не вырабатывается. Строение тиреоглобулина очень просто – он представляет собой цепочку из аминокислот (аминокислоты являются строительными «кирпичиками» любого белка, в состав тиреоглобулина входит широко распространенная аминокислота тирозин), при этом на каждый остаток тирозина «навешивается» два атома йода. Для построения тиреоглобулина аминокислоты и йод забираются клетками железы из сосудов, лежащих рядом с фолликулом, а сам тиреоглобулин выделяется внутрь фолликула, в его просвет. Фактически, тиреоглобулин является «запасом» йода и уже практически сделанных гормонов на 1–2 месяца. В скрученном виде он находится в просвете фолликула до тех пор, пока организму не потребуются действующие гормоны щитовидной железы – тироксин и трийодтиронин. При возникновении потребности в гормонах, клетки щитовидной железы захватывают тиреоглобулин «за хвост» и протаскивают его через себя в направлении сосудов. Во время подобного транспорта через клетку тиреоглобулин разрезается на остатки по 2 аминокислоты. Если на двух аминокислотных остатках находится 4 атома йода, подобный гормон называется тироксином (сокращается обычно как Т4 – по количеству атомов йода в молекуле гормона). В организме тироксин оказывает немного эффектов – он малоактивен. Фактически, тироксин тоже является гормоном-предшественником. Для того, чтобы он полностью активировался, от него «отрывается» один атом йода с образованием гормона Т3 или трийодтиронина. Т3 содержит в себе три атома йода. Процесс синтеза Т3 очень похож на процесс вырывания чеки из гранаты («оторвали» атом йода – гормон стал активен), и проходит он не в щитовидной железе, а во всех тканях человеческого тела. Клетки наиболее часто встречающихся злокачественных опухолей щитовидной железы – папиллярного и фолликулярного рака щитовидной железы – происходят из нормальных клеток фолликулов. Их образование является следствием мутации, обычно возникающей всего в одной

клетке. После того, как мутировавшаяся клетка приобрела способность размножаться, происходит увеличение числа клеток с образованием клинически значимой опухоли. Клетки фолликулярного и папиллярного рака щитовидной железы тоже сохраняют способность вырабатывать тиреоглобулин. Конечно, они делают это почти в 100 раз слабее, чем нормальные клетки щитовидной железы, но выработка тиреоглобулина в этих клетках все-таки происходит. Таким образом, в организме пациента с фолликулярной или папиллярной карциномой щитовидной железы тиреоглобулин вырабатывается в двух местах: в нормальных клетках щитовидной железы и в клетках папиллярной или фолликулярной карциномы [9]. В настоящее время доказано, что помимо формирования зоба, дефицит йода оказывает и другие неблагоприятные воздействия на здоровье человека, а именно: умственные нарушения (снижение памяти и интеллекта), бесплодие (как у женщин, так и у мужчин), ранний климакс (как у женщин, так и у мужчин), риск рождения ребенка с эндемическим кретинизмом, узлов/многоузловой токсический зоб (автономной повышению функции щитовидной железы при многолетнем существовании зоба), повышение риска развития рака щитовидной железы при наличии узлового/многоузлового зоба. Недостаток йода создает новые условия для работы организма и его систем, для обмена веществ, поэтому состояния, возникающие в результате дефицита йода были названы экспертами ВОЗ болезнями йодного дефицита или йододефицитными заболеваниями.

Возрастные периоды	Потребность в йоде в микрограммах в сутки (мкг/сутки)
Молодые люди (старше 12 лет) и взрослые	150
Беременные и кормящие женщины	200

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

Папиллярный рак отличается очень медленным ростом и в большинстве случаев не приводит к появлению отдаленных метастазов – очагов опухоли, расположенных вне зоны ее первичного появления (в легких, печени, костях). В то же время папиллярный рак щитовидной железы характеризуется частым поражением лимфатических узлов шеи – как расположенных рядом с щитовидной железой лимфоузлов центральной клетчатки шеи, так и лимфоузлов, расположенных в боковой области шеи, вдоль сосудисто-нервных пучков [9].

Таким образом, клинический опыт начального этапа исследования свидетельствует об относительно благоприятном течении рака щитовидной железы (папиллярная форма), вообще, и при беременности в частности, даже при наличии регионарных метастазов. Дифференцированные карциномы щитовидной

железы растут медленно и в клинических проявлениях длительное время не отличаются от узлового нетоксического зоба или аденомы. Дифференцированный РЩЖ не приводит к выраженным нарушениям функции ЩЖ. А также все дети от матерей с РЩЖ родились без асфиксии, с оценкой по шкале Апгар 8/8 и 8/9 баллов. Масса тела при рождении составила (без учета ребенка 29 недель гестации) 3344±323 г, рост 52,2±1,65 см.

Беременность не способствует прогрессированию дифференцированного РЩЖ и не ухудшает прогноз. Отмечено, что повторные беременности тоже не приводят к ускорению роста дифференцированного РЩЖ.

**Заключение.** *Прогноз рака щитовидной железы*

Современные методы лечения дифференцированного РЩЖ дают хорошие отдаленные результаты. Прогноз РЩЖ: при дифференцированном раке 3-летняя выживаемость отмечается в 100% случаев. Десятилетняя выживаемость при папиллярном раке составляет 95%. Очевидно, что в разработке тактики ведения беременных с РЩЖ заложен огромный потенциал.

Беременные после комбинированного лечения РЩЖ относятся к группе высокого перинатального риска, требуют преконцептуального консультирования для оптимального планирования беременности.

Новорождённые от таких матерей требуют активного наблюдения, обследования смежными специалистами (невролог, эндокринолог, ортопед) и диспансерного наблюдения в течение первых трех лет жизни.

*Тактика ведения и лечения беременных пациенток с дифференцированными верифицированными опухолями ЩЖ.*

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

1. Морфологический вариант и стадию опухоли щитовидной железы.
2. План предстоящих лечебных мероприятий по поводу РЩЖ.
3. Акушерский анамнез и срок беременности к моменту выявления опухоли ЩЖ.
4. РЩЖ, выявленный во время беременности не является показанием для ее прерывания и досрочного родоразрешения.
5. Выбор метода лечения у беременных определяется индивидуально, с учетом данных о распространенности опухоли и срока беременности и предпочтительно консилиумом онколога и акушера.
6. Оперативное лечение РЩЖ следует провести после родоразрешения в сроки доношенного плода (при отсутствии роста опухоли).
7. При прогрессировании РЩЖ возможно оперативное лечение РЩЖ во время беременности и пролонгирование беременности.
8. Срок и метод родоразрешения определяют акушер-гинеколог и онколог. Предпочтение отдается родоразрешению через естественные родовые пути при спонтанной родовой деятельности (без индукции), при отсутствии других акушерских осложнений, особенно, если пациентке планируется провести оперативное лечение РЩЖ после родов.
9. Лактация противопоказана.
10. Уровень св. Т4 и ТТГ у беременных пациенток с РЩЖ был в пределах нормы.

11. Частота осложнений беременности у пациенток с РЩЖ не была достоверно выше, чем в контрольной группе.

12. При определении степени риска тромбоэмболических осложнений у беременных с РЩЖ не было выявлено достоверных различий по сравнению с группой контроля.

13. Пациентка наблюдается совместно онкологом и акушером-гинекологом. Ежемесячно показано проведение УЗИ ЩЖ и региональных лимфатических узлов.

14. Клинический опыт свидетельствует о нецелесообразности сохранения беременности раннего срока при сочетании со злокачественными опухолями, для лечения которых предполагается применить лучевую и(или) химиотерапию.

15. Можно сделать вывод, что нами подобранная терапия в 90,2% случаев является адекватной и компенсирует дефицит гормонов ЩЖ и йода и не требует дополнительного назначения препаратов йода. Среднее содержание йода в моче у пациенток с РЩЖ составило  $164,29 \pm 54,00$  мкг/л.

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

1. Беременность не противопоказана.

2. Срок и метод родоразрешения определяют акушер-гинеколог совместно с онкологом. Предпочтение отдается родоразрешению с началом спонтанной родовой деятельности через естественные родовые пути, при отсутствии других акушерских осложнений.

3. Уровень св. Т4 и ТТГ у беременных пациенток с РЩЖ в анамнезе был в пределах нормы.

4. Частота осложнений беременности у пациенток с РЩЖ в анамнезе не была достоверно выше, чем в контрольной группе.

5. Лактация не противопоказана.

6. Не выявлено йоддефицитных состояний у пациенток с РЩЖ в анамнезе.

### **Литература**

1. Рак щитовидной железы и беременность / Валдина Е.А., Цырлина Е.В. // Практическая онкология. – 2009г. – Т.10, №.4 – С.198-208.

2. Management and follow-up thyroid cancer in pregnant woman [Electronic resource] / Gibelli B [et al.] // Acta. Otorhinolaryngol Ital. – 2011. – № 31(6). – P. 358–65. – Mode of access

3. Glinoeer D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology // Endocr. Rev. – 1997; 18: 404–433.

4. Ванушко В.Э., Кузнецов Н.С., Ланцаков К.В. Прогноз при хирургическом лечении дифференцированного рака щитовидной железы // Пробл.эндокринолог. – 2007. – Т.53(6) – С.19-23.

5. Давыдов М.И. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2002 г. / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель – М.: МИА, 2004 – С. 105.

6. Потин В.В., Логинов А.В., Крихели И.О. и др. под ред. Э.К.Айламазяна. Щитовидная железа и репродуктивная система женщины. – СПб: Изд-во Н.Л. – 2008. – 46 с.

7. Демидчик Ю.Е., Фридман М.В., Колобухов А.Э., Гуминский А.М., Барьяш В.В. Медулярная микрокарцинома щитовидной железы: клинические проявления, диагностика и результаты лечения. // Онкологический журнал. – 2011. – Том 4 (16); Том 5 (17), №(1). – С.9 – 17.

8. Йоддефицитные состояния <http://knowledge.allbest.ru/medicine/d-2c0b65625b3bd78b5c53a89521306d26.html>

9. <http://meduniver.com/Medical/Physiology/2047.html> MedUniver

## ORGANIZATIONAL-METHODICAL ACTIONS OF THE MANAGEMENT OF PREGNANT WOMEN WITH THYROID CANCER

Andreeva N.L.

*BelMAPGE, Minsk, Belarus*

**Summary.** Today is a very active development in the area of oncology, allowing you to save the reproductive capabilities of patients. Made attempts to improve the diagnosis and treatment of malignant diseases associated with pregnancy. However, a number of provisions in this area should recognize the date. First and foremost, this concerns aspects of pregnancy and delivery in oncology.

**Keywords:** pregnancy, thyroid cancer, complications of pregnancy, pregnancy care.

Поступила 23.09.2016 г.

## АНАЛИЗ РЕТРОСПЕКТИВНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ РАННИХ СРОКОВ

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

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

**Резюме.** Проведен ретроспективный анализ 261 медицинских карт стационарного пациента за период 2012–2013 гг. беременных женщин с осложненным течением беременности и репродуктивными потерями, находящихся на лечении в РНПЦ «Мать и дитя». Установлено, что невынашивание беременности в структуре перинатальной патологии составляет 21,5%. Выявлено, что у повторнобеременных женщин в 2 раза чаще встречалась неразвивающаяся беременность в сроке до 12 недель гестации. Самопроизвольный выкидыш в 25 раз чаще регистрировался на ранних сроках гестации (до 10 недель беременности). Неразвивающаяся беременность чаще регистрировалась в возрастной группе женщин 26–35 лет. Установлено, что особенностью беременных женщин до 12 недель гестации явился высокий процент неразвивающейся беременности: у первобеременных – 28,8%, у повторнобеременных – 36,2%.

**Ключевые слова:** беременные женщины, репродуктивные потери.

**Введение.** Репродуктивные потери беременности (невынашивание беременности, самопроизвольный выкидыш, неразвивающаяся беременность, антенатальная гибель плода), по-прежнему, остаются актуальной проблемой современного акушерства и перинатологии [1–5]. Оздоровление женского населения в Республике Беларусь проводится постоянно, однако спонтанное преждевременное прерывание беременности не имеет тенденции к снижению



[6, 7]. Трудность проблемы состоит еще и в том, что не всегда ведется учет случаев невынашивания беременности, не рассматриваются всесторонние причины, способствующие репродуктивным потерям. Причины невынашивания беременности остаются неустановленными у каждой третьей женщины [8–10]. Вынашивание может быть обусловлено иммунологическим (29%), инфекционным (27%), гормональным (15%), маточным (5%), генетическим (3%), гемостазиологическим и другими факторами [11–13]. Отмечается высокий процент гинекологической патологии у женщин с невынашиванием беременности, прежде всего, хронические воспалительные заболевания органов малого таза. Значительное место занимает эндокринная патология, включающая заболевания щитовидной железы, метаболический синдром с выраженными нарушениями обменных процессов. Процесс неспецифического воспаления, возникающий на инвазию трофобласта в ранние сроки беременности, при нарушении механизмов иммунорегуляции может приводить к гиперактивности клеток иммунной системы. Несмотря на многообразие подходов к диагностике невынашивания беременности на ранних сроках, данные ряда авторов носят разнонаправленный характер. Сложным и спорным остается вопрос по определению ранних диагностических критериев, основанных на комплексных подходах регуляции гестационного процесса.

*Цель исследования* – определить структуру причин невынашивания беременности и репродуктивных потерь у пациенток с привычным невынашиванием беременности, угрожающим выкидышем, неразвивающейся беременностью, ранним токсикозом на основании ретроспективного анализа медицинских карт пациенток.

**Материалы и методы исследования.** Проведен ретроспективный анализ 261 медицинской карты беременных женщин с осложненным течением беременности и репродуктивными потерями. Проанализированы результаты акушерско-гинекологического анамнеза, наличие экстрагенитальной патологии, ультразвукового исследования, исследования материала, полученного при хирургической операции выскабливания слизистой полости матки при неразвивающейся беременности. Учитывали результаты исследования общего анализа крови, мочи, ряда биохимических показателей (белковый спектр, СРБ, глюкоза, активность АСТ, АЛТ, ЛДГ, ЩФ, ГГТП, а-амилазы, электролиты, мочевины, креатинина, трансферрина, железа, холестерина и др.), базисных тестов коагулограммы (АЧТВ, ПВ, ТВ, концентрация фибриногена и Д-димера), показателей функции щитовидной железы (свободный тироксин, ТТГ, АТ к тиреоидной пероксидазе), тестов гормонального спектра (прогестерон, тестостерон, ЛГ, ФСГ, ДЭА-сульфат, кортизол). Были проанализированы результаты исследования на TORCH инфекции, биологического материала из зева, влагалища, уретры и др., а также результаты антифосфолипидных антител, гомотеина и др.

**Результаты исследования и обсуждение.** На основе проведенных ретроспективных исследований и анамнестических данных проанализированы возможные причины невынашивания беременности. При обработке стационарных карт по сроку гестации, были выделены две группы женщин: в сроке гестации до 12 недель беременности было 153 (58,6%) женщин (1 группа) и от 12 до 22 недель беременности – 108 (41,4%) женщин (2 группа). В анамнезе в первой группе беременных у 14 (9,2%) женщин отмечалось бесплодие от 2 до 15

лет, из них первичное бесплодие было у 11 (7,5%), вторичное – у 3 (2,0%) женщин. Во второй группе беременных у 9 (8,3%) женщин бесплодие отмечалось от 2 до 12 лет, из них первичное бесплодие – у 8 (7,4%) женщин, вторичное – у 1 (0,9%) женщин. В таблице 1 приведены показатели количества беременностей по сроку гестации.

Таблица 1 – Распределение женщин по количеству беременностей и сроку гестации

Беременность	Срок гестации			
	до 12 недель, n=153		12-22 недели, n=108	
	abc	%	abc	%
1	59	38,5	27	25,0
2	46	30,1	19	17,6
3	22	14,4	35	32,4
4	10	6,5	12	11,1
5	11	7,2	7	6,5
5 и более	5	3,3	8	7,4

В первой группе женщин наибольшее количество было с первой и второй беременностью (38,5% и 30,1% соответственно), во второй группе – наибольшее количество было с первой, второй и третьей беременностью (25,0%, 17,6% и 32,4% соответственно). В первой группе женщин из 153 у 102 (66,7%) беременность была сохранена, во второй группе – из 108 пациенток у 103 (95,4%). По данным УЗИ у 51 (33,3%) женщины первой группы и у 5 (4,6%) женщин второй группы выявлена неразвивающаяся беременность, которая закончилась операцией выскабливанием полости матки.

Следует обратить внимание, что из 59 (38,5%) первобеременных женщин первой группы у 42 (71,2%) беременность была сохранена и у 17 (28,8%) женщин беременность неразвилась и закончилась операцией выскабливанием полости матки. У 94 (61,4%) повторнобеременных женщин этой группы беременность была сохранена у 60 (63,8%) женщин и у 34 (36,2%) женщин выявлена неразвивающаяся беременность.

Таким образом, у повторно беременных женщин первой группы (до 12 недель гестации) в 2 чаще встречалась неразвивающаяся беременность, что требует дальнейшего тщательно изучения.

Во второй группе первобеременными были 27 (25,0%) женщин, вторая беременность была у 19 (17,6%), третья – у 35 (32,4%), четвертая – у 12 (11,1%), пятая – у 7 (6,5%) и более пяти беременностей – у 8 (7,4%) женщин.

В зависимости от сохраненной и неразвивающейся беременности женщины были распределены по возрастной категории (таблица 2).

Таблица 2 – Распределение беременных женщин по возрастной категории в зависимости от сохраненной и неразвивающейся беременности

Количество женщин			Беременность сохранена		Неразвивающаяся беременность	
Возраст (лет)	абс	%	абс	%	абс	%
17–44, в том числе:	261	100	205	78,5	56	21,5
17–25	56	21,5	46	17,7	10	3,8
26–35	157	60,1	126	48,3	31	11,9
36–44	48	18,4	33	12,5	15	5,8

Как видно из таблицы 2, неразвивающаяся беременность чаще регистрировалась в возрастной группе женщин 26-35 лет.

В анамнезе предыдущих беременностей во 2 группе у 2 (1,9%) женщин проведен медаборт, у 8 (7,4%) – выявлена внематочная беременность, у 32 (29,6%) – неразвивающаяся беременность, вакуум-аспирация – у 13 (12,0%). Самопроизвольный выкидыш до 10 недель беременности зарегистрирован у 28 (25,9%), больше 10 недель беременности – у 6 (5,6%). Срочными родами беременность закончилась у 42 (38,9%) женщин и 6 (5,6%) женщинам беременность была прервана по генетическим показаниям.

Таким образом, из анамнестических данных установлено, что особенностью беременных женщин 1 группы до 12 недель гестации явился высокий процент неразвивающейся беременности у первобеременных – 11,1%, у повторнобеременных – 22,5%, в сравнении с женщинами 2 группы – 0,9% и 3,8% соответственно.

Структура исходов предыдущих беременностей с невынашиванием беременности и репродуктивными потерями у женщин 1 и 2 групп представлена на рисунке 1.

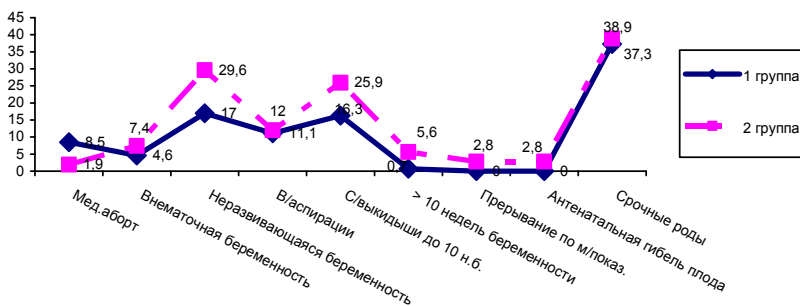


Рисунок 1 – Структура исходов, предыдущих беременностей, у женщин с невынашиванием беременности и репродуктивными потерями в 1 и 2 группах

Проведен анализ структуры репродуктивных потерь и осложнений беременности у женщин с привычным невынашиванием, угрожающим выкидышем, неразвивающейся беременностью, ранним токсикозом (таблица 3).

Таблица 3 – Структура репродуктивных потерь и осложнений у беременных женщин

Диагноз	Срок гестации			
	до 12 недель, n=153		12–22 недель, n=108	
	абс	%	абс	%
Привычное невынашивание беременности, в том числе:	10	6,5	24	22,2
в сочетании с неразвивающейся беременностью	4	2,6	0	0
с угрозой выкидыша	6	3,9	24	22,2
Ранний токсикоз, в том числе:	26	17,0	5	4,6
с угрозой выкидыша	24	15,7	5	4,6
Неразвивающаяся беременность	51	33,3	5	4,6
Угроза выкидыша	100	65,4	103	95,4

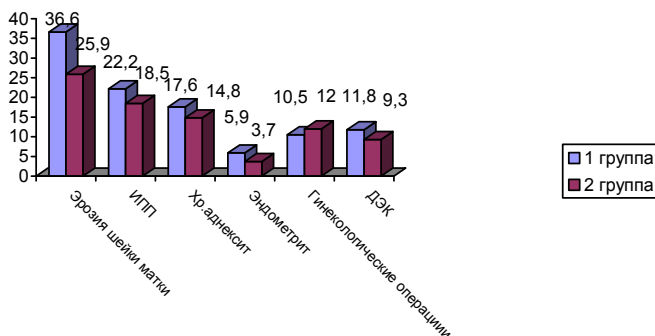
Анамнестические данные показали, что у 51 (33,3%) женщины 1 группы с неразвивающейся беременностью в анамнезе у 10 (19,6%) случаев была замершая беременность, во 2 группе из 5 (4,6%) женщин с неразвивающейся беременностью в анамнезе было отмечено 3 (60,0%) случая замершей беременности.

Из анамнестических данных у беременных 1 группы отмечены перенесенные простудные заболевания у 148 (96,7%) женщин, перенесенные инфекционные заболевания в детстве – у 140 (91,5%) женщин. У беременных 2 группы отмечены перенесенные простудные заболевания у 106 (98,1%) женщин, перенесенные инфекционные заболевания в детстве – у 99 (91,7%) женщин.

Структура сопутствующей экстрагенитальной патологии у беременных по анализу данных показала, что в 1 группе женщин была отмечена следующая патология: сердечно-сосудистой системы у 20 (13,1%) беременных, заболевания эндокринной системы – у 29 (19,0%), заболевания мочеполовой системы – у 28 (18,3%), заболевания желудочно-кишечного тракта – 31 (20,3%), инфекционные заболевания (гепатит А, В и С) – у 9 (5,9%), АФС – у 8 (5,2%), вирус простого герпеса – 5 (3,3%). Во 2 группе патология сердечно-сосудистой системы отмечалась у 26 (24,1%) беременных, заболевания эндокринной системы – у 22 (20,4%) беременных, заболевания мочеполовой системы – у 15 (13,9%), заболевания желудочно-кишечного тракта – 21 (19,4%), инфекционные заболевания (гепатит А, В и С) – у 4(3,7%), АФС – у 17 (6,1%), вирус простого герпеса – 4 (3,7%). Генетические заболевания и врожденные пороки развития выявлены у 8 (2,9%) беременных (в т.ч. синдактилия у 2 пациенток и мутация гена метилтетрагидрофалатредуктаза (МТГФР) у 6).

На основании данных ретроспективного анализа карт стационарного пациента выделена структура отягощенного акушерского анамнеза, на фоне которого протекала настоящая беременность. В 1 группе беременных в анамнезе отмечены следующие перенесенные гинекологические заболевания и операции: эрозия шейки матки у 56 (36,6%) женщин, ИППП (хламидиоз, уреоплазмоз, микоплазмоз, гарднереллез) – у 34 (22,2%), хронический аднексит в анамнезе – у 27 (17,6%), эндометрит – у 9 (5,9%), гинекологические операции (аднексэктомия, тубэктомия, миомэктомия) – у 16 (10,5%), диатермоэлектрокоагуляция шейки матки – у 18 (11,8%).

Во 2 группе беременных в анамнезе отмечены следующие перенесенные гинекологические заболевания и операции: эрозия шейки матки у 28 (25,9%) женщин, ИППП (хламидиоз, уреоплазмоз, микоплазмоз, гарднереллез) – у 20 (18,5%), хронический аднексит в анамнезе – у 16 (14,8%), эндометрит – у 4 (3,7%), гинекологические операции (аднексэктомия, тубэктомия, миомэктомия) – у 13 (12%), диатермоэлектрокоагуляция шейки матки – у 10 (9,3%). Гинекологические заболевания и операции у женщин 1 и 2 групп представлены на рисунке 2.



**Рисунок 2 – Гинекологические заболевания и операции, осложнившие течение беременности у женщин 1 и 2 групп с репродуктивными потерями**

Среди гинекологических заболеваний, осложнивших течение настоящей беременности у беременных 1 группы наблюдались эрозия шейки матки у 38 (24,8%) женщин, ИППП (хламидиоз, уреоплазмоз, микоплазмоз, гарднереллез) – у 5 (3,3%), миома матки – у 6 (3,9%), полип шейки матки – у 6 (3,9%), кольпит – у 9 (5,9%), аномалии развития матки (двурогая матка) – у 1 (0,7%) женщины. Среди гинекологических заболеваний, осложнивших течение настоящей беременности у женщин 2 группы наблюдались: эрозия шейки матки у 18 (16,7%) женщин, ИППП (хламидиоз, уреоплазмоз, микоплазмоз, гарднереллез) – у 5 (4,6%), миома матки – у 8 (7,4%), истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) – у 24 (22,2%), полип шейки матки – у 10 (9,3%), кольпит – у 8 (7,4%), аномалии развития матки (двурогая матка) – у 2 (1,9%) женщин.

УЗИ матки проведено всем беременным. У 56 (21,5%) женщин выявлены признаки замершей беременности, из них в сроке до 12 недель – у 51 (19,5%), после 12 недель – у 5 (1,9%). У 15 (5,7%) женщин на УЗИ были впервые выявлены признаки миомы матки. У 23 (8,8 %) женщин по данным УЗИ наблюдалась низкая плацентация, в т.ч. краевое предлежание плаценты. У 4 (1,5%) женщин отмечались признаки ИЦН (в т.ч. у 1 в сочетании с миомой матки). У 1 (0,4%) женщины по данным УЗИ отмечены признаки состояния после отслойки плаценты и у 1 (0,4%) – замерший второй плод. У 3 (1,1%) женщин выявлены УЗИ-признаки кисты яичника. У остальных 158 (60,5%) по данным УЗИ – беременность протекала без особенностей.

Оценивая, результаты общего анализа крови установлено, что у пациенток 2 группы было достоверное снижение количества эритроцитов, гемоглобина и гематокритной величины, что свидетельствует об увеличении объема плазмы

крови, который опережает повышения массы эритроцитов во время беременности. Увеличение срока гестации у беременных женщин способствует развитию анемического синдрома.

Количество лейкоцитов в общем анализе крови в процессе беременности существенно не изменялось и достоверных различий между группами не обнаружено. Имелась тенденция к увеличению общего количества сегментоядерных нейтрофилов и повышения палочкоядерных нейтрофилов во 2 группе женщин.

Из полученных нами данных выявлено, что лимфоцитопения у женщин с невынашиванием беременности, угрожающим выкидышем, неразвивающейся беременностью и ранним токсикозом отмечается в первом триместре беременности. Снижение относительного содержания лимфоцитов, очевидно, является отражением перестройки иммунологической реактивности организма во время беременности. Для беременных характерно увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), что обусловлено повышением объема циркулирующей крови над объемом эритроцитов. Выявлена достоверная разница в сторону повышения СОЭ у беременных 2 группы.

Во время беременности в организме женщины формируется состояние так называемой «физиологической гиперкоагуляции». С увеличением срока гестации отмечалось достоверное укорочение АЧТВ, ТВ и повышения активности факторов протромбинового комплекса (II, V, VIII, X), а так же содержания фибриногена у беременных женщин 2 группы. Это свидетельствует об активации системы гемостаза у беременных женщин.

Увеличение объема плазмы у беременных в результате задержки жидкости в организме способствует снижению концентрации уровня общего белка в сыворотке крови, который также в организме беременных используется для биосинтетических процессов. Снижение общего белка в сыворотке крови менее 65 г/л, выявлено у 8 (5,2%) женщин 1 группы и у 1 (0,65%) беременной выявлена гиперпротеинемия. Во второй группе пациенток гипопропротеинемия отмечена у 18 (16,7%).

Активность АЛТ была повышенной (более 35 Е/л) у 7 (4,5%) женщин 1 группы и у 12 (11,1%) 2 группы пациенток. Активность АСТ (более 30 Е/л) отмечена у 9 (5,9%) женщин 1 группы и у 13 (12,0%) 2 группы женщин. Повышенная активность ЛДГ (более 450 Е/л) была у 2 (1,3%) женщин 1 группы и у 1 (0,9%) во 2 группе. Изменение активности фермента у беременных было обусловлено экстрагенитальной патологией (заболевания печени). Повышенный уровень общего билирубина выявлен у 5 (3,3%) женщин 1 группы и 2 (1,85%) женщин 2 группы.

Известно, что у беременных женщин в общую активность ЩФ сыворотки 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. Колебания активности фермента у женщин 1 группы были в пределах 27–122 Е/л, во второй группе – 23–93 Е/л. Среднестатистические показатели активности ЩФ у женщин 1 группы  $45,3 \pm 2,27$  Е/л, во 2 группе –  $46,0 \pm 1,51$  Е/л были значительно ниже в сравнении с литературными данными ( $62,32 \pm 12,2$ ) Е/л. Это обстоятельство может свидетельствовать о том, что у беременных женщин с невынашиванием

беременности, угрожающим выкидышем, неразвивающейся беременностью и ранним токсикозом нарушается рост и развитие плаценты.

У беременных женщин активируется углеводный обмен, развивается инсулинорезистентность, увеличивается компенсаторный рост секреции инсулина. Гестационный сахарный диабет выявлен у 5 (3,3%) беременных 1 группы и у 1 (0,9%) женщины – 2 группы. Гипергликемия (более 5,5ммоль/л) отмечалась у 22 (14,4%) женщин 1 группы и у 10 (19,3%) – 2 группы.

Анализ содержания гормонов щитовидной железы выявил различия в содержании свободного тироксина – у женщин 1 группы  $13,2 \pm 0,75$  пмоль/л, во 2 группе –  $10,14 \pm 0,71$  пмоль/л  $p < 0,01$  и ТТГ у женщин 1 группы  $1,3 \pm 0,13$  мМЕ/л во 2 группе –  $1,96 \pm 0,16$  мМЕ/л  $p < 0,05$ .

При обследовании женщин на TORCH инфекции выявлено, что у 10 женщин 1 группы и у 21 женщины – 2 группы были антитела класса IgG к токсоплазмозу, у 26 женщин 1 группы и у 21 женщины – 2 группы – антитела класса IgG к цитомегаловирусной инфекции и краснухе, что свидетельствовало о ранее перенесенных инфекциях. Анализ на хламидийную инфекцию у беременных женщин показал, что из 31 обследованных 1 группы у 8 (25,8%) и из 21 беременной женщины 2 группы у 1 (4,8%) женщины обнаружены антитела класса IgA, которые свидетельствовали как об острой, так и хронической персистирующей форм инфекции. Таким образом, хламидийные инфекции значительно чаще выявлялись у женщин 1 группы, наиболее часто хламидийная инфекция выявлялась у женщин в возрасте 26-35 лет.

**Заключение.** На основании проведенного ретроспективного анализа 261 медицинской карты беременных женщин с осложненным течением беременности и репродуктивными потерями установлено, что невынашивание беременности в структуре перинатальной патологии составляет 21,5%. Выявлено, что у повторнوبرеменных женщин в 2 раза чаще встречалась неразвивающаяся беременность в сроке до 12 недель гестации. Самопроизвольный выкидыш в 25 раз чаще регистрировался на ранних сроках гестации (до 10 недель). Неразвивающаяся беременность чаще регистрировалась в возрастной группе женщин 26-35 лет.

У беременных женщин 1 группы (до 12 недель) гинекологические заболевания отмечались чаще, чем у женщин 2 группы (более 12 недель): эрозия шейки матки 36,6% против 25,9%, хронический аднексит 17,6% против 14,8%, эндометрит 5,9% против 3,8%, ИППП 22,2% против 8,5% соответственно.

Среди экстрагенитальной патологии у женщин 1 группы наиболее часто встречались заболевания мочеполовой системы – 18,3% против 13,9%. В то же время во 2 группе женщин чаще выявлялись заболевания сердечно-сосудистой системы – 24,1% против 13,1% и АФС – 15,7% против 5,2% соответственно.

Хламидийные инфекции значительно чаще выявлялись у женщин 1 группы в возрасте 26-35 лет.

Установлено, что особенностью беременных женщин 1 группы (до 12 недель гестации) явился высокий процент (28,8%) неразвивающейся беременности у первобеременных, у повторнوبرеменных – 36,2% в сравнении с женщинами 2 группы – 3,7% и 4,6% соответственно.

Особенностью лабораторных данных явилось то, что лимфоцитопения наблюдалась в первом триместре беременности, что может указывать на

нарушение иммунологической реактивности организма беременной женщины на ранних сроках гестации.

Таким образом, осложненное течение беременности и репродуктивные потери у женщин являются мультифакторной патологией. Причины невынашивания беременности остаются неустановленными у каждой третьей женщины, что требует дальнейшего изучения данной проблемы.

### **Литература**

1. Пересада, О.А. Современная концепция невынашивания беременности: этиопатогенез, диагностика, профилактика и лечение / О.А. Пересада, И.Л. Дусь, А.М. Камлюк.– Минск: БелМАПО, 2005. – 69 с.
2. Камлюк, А.М. Невынашивание беременности – актуальная проблема деторождения / А.М. Камлюк // Репродуктивное здоровье в Беларуси.– 2010. – №4. – С. 15–21.
3. Абельская, И.С. Гормональный и иммунный статусы при плацентарной недостаточности / И.С. Абельская, Л.Ф. Можейко, И.В. Тихоненко // Репродуктивное здоровье. *Восточная Европа*.– 2013. – №3 (27). – С. 15–28.
4. Вовк, И.Б.Патогенетические звенья ранних потерь беременности / И.Б.Вовк., О.В.Трохимович., О.О.Ревенько // Репродуктивное здоровье. *Восточная Европа*. – 2013.– №3 (27). – С. 8–14.
5. Кухарчик, Ю.В. Рациональные методы терапии угрозы самопроизвольного прерывания беременности / Ю.В. Кухарчик, Л.В. Гутикова, И.В. Кухарчик // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сборник научных трудов.– Минск, 2015.– Выпуск 8. – С. 81–84.
6. Айламазян, Э.К. Роль иммунной системы фетоплацентарного комплекса в механизмах преждевременного прерывания беременности / Э.К. Айламазян, О.В. Павлов, С.А. Сельков // *Акушерство и гинекология*.– 2004.– 32.– С. 9–11.
7. Gruber, Christian J. The role of dydrogesterone in recurrent (habitual) abortion / Christian J Gruber, Johannes C. Huber // *J. of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*.– 2005.–№ 97.– P. 426–430.
8. Coding region holimorphism in the indolamine 2, 3-dioxigenase (INDO) gene and recurrent spontaneous abortion / D Amani [et al] // *J Reprod Immunol*.– 2011.– Vol.1.–№88.– P. 42–47.
9. Carolyn, B. Coulam, Understanding the immunobiology of pregnancy and applying it to treatment of recurrent pregnancy loss early pregnancy / B. Coulam Carolyn // *Biology and Medicine*. – 2000. – Vol. 4– №1. – P.19–29.
10. Дивакова, Т.С. Особенности уровня стероидов и белковых гормонов у беременных с низким расположением плаценты / Т.С.Дивакова, Е.И.Лобан, Л.В.Пленина // *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. – 2010. – Том 9. – №2. – С. 92–96.
11. Сидельникова, В.М. Невынашивание беременности / В.М.Сидельникова.– Москва: «Медицина», 2011. – 176 с.
12. Макацария, А.Д. Тромбофилии и синдром потери плода / А.Д.Макацария, М.Г. Гениевская // *Вестник РАМН*. – 2001. – №1. – С. 35–40.
13. Шмагель, К.В. Иммунитет беременной женщины / К.В.Шмагель, В.А. Черешнев.– М.: Медкнига, 2003.– 225 с.



## ANALYSIS OF RETROSPECTIVE STUDIES OF SPONTANEOUS ABORTIONS

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

*Republic scientific Practical Centre «Mother and Child», Minsk, Belarus*

**Summary.** Retrospective analysis of 261 medical records of pregnant women with complicated pregnancy and reproductive losses women was conducted. It was found that the miscarriage in the structure of perinatal pathology of 21.5%. It was revealed that nondeveloping pregnancy in multiparous women met 2 times more likely to up to 12 weeks of gestation. Spontaneous abortions was detected 25 times more often in the period up to 10 weeks of pregnancy. Nondeveloping pregnancy was more common in women aged 26-35 years. It was found that especially pregnant women before 12 weeks of gestation was the high percentage of nondeveloping pregnancy: primiparas – 28.8% in multiparous – 36.2%.

**Keywords:** pregnancy, reproductive losses.

Поступила 05.09.2016 г.

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ МАГНИЯ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

Ванюкевич М.В.

*УЗ «Волковысская центральная районная больница», г. Волковыск, Республика Беларусь*

**Резюме.** В статье рассматривается физиологическая роль магния, его участие в развитии патологических процессов в организме женщины, взаимосвязь между дефицитом магния и акушерско-гинекологической патологией, возможности коррекции магниевой недостаточности, новые перспективы использования магния в фармакологической промышленности.

**Ключевые слова:** магний, беременность, осложнения.

**Введение.** В настоящее время в условиях нерационального питания, неблагоприятной экологической ситуации, хронического стресса проблема микронутриентной недостаточности становится актуальней с каждым днём. Отчётливо прослеживается её взаимосвязь с ухудшением репродуктивного здоровья женщин, неуклонным ростом беременностей высокого риска. По данным литературы, распространённость дефицита магния среди женского населения составляет 42,1%, а среди беременных женщин эта цифра достигает 80,2% [1].

**Целью** данной работы стало изучение различных эффектов макроэлемента магния в организме женщины, их роль в развитии патологических процессов и возможности коррекции, а также открытие перспектив применения новых комбинированных лекарственных средств на основе магния.

**Материалы и методы исследования.** Накопление необходимой информации происходило путём обзора литературных источников, проводился анализ научных исследований последних лет.

**Результаты исследования и обсуждение.** Магний по удельному весу в химическом составе организма занимает 4 место после натрия, калия и кальция, а по содержанию в клетке – 2-е после калия [2]. Наиболее зависимые от магния ткани – имеющие максимальную плотность митохондрий с высоким энергетическим обменом. Магний необходим для функционирования более 500 магниевых-зависимых белков и более 300 ферментов энергетического метаболизма, включая ферменты синтеза АТФ. Доказана корреляция между дефицитом магния в крови и следующими состояниями, встречающимися в акушерско-гинекологической практике: невынашивание беременности, пороки развития у плода, гестоз, тромбофилия, судороги в икроножных мышцах, внутриутробная гипоксия плода, снижение массы тела плода, дисплазия соединительной ткани, нарушения сердечного ритма у беременных, гестационный сахарный диабет, дисфункция кишечника у беременных, желчнокаменная болезнь, метаболический синдром, предменструальный синдром, оральная контрацепция, заместительная гормональная терапия [3]. Не было выявлено четкой зависимости между концентрацией магния в крови и выраженностью клинической картины. Гестоз сопровождается истощением запасов магния, что приводит к изменению нервно-мышечной возбудимости, вазоконстрикции и в конечном итоге – повышению артериального давления. Поскольку магний является ответственным за активацию катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ), отвечающей за естественное разрушение катехоламинов, при дефиците магния КОМТ не активна [4]. Помимо этого, магний является физиологическим регулятором продукции альдостерона [5]. Одним из важнейших ключевых звеньев патогенеза гестоза является тромбофилия. Поражение сосудистой стенки – это эндотелиопатия, которая в свою очередь провоцирует выброс большого количества фактора Виллебранда, именно мультимерных молекул, обладающих протромботическим эффектом. ADAMTS-13 – плазменная реплизин-подобная металлопротеиназа, расщепляющая путем протеолиза мультимерные молекулы фактора Виллебранда и играющая ключевую роль в патогенезе тромботической тромбоцитопении (ТМА) [6]. Если наблюдается дефицит ADAMTS-13 или она неактивна, развиваются тяжелые тромботические осложнения. Продукция и активация ADAMTS-13 в свою очередь очень сильно зависит от уровня магния в крови. Необходимо включать магниевую терапию наряду со свежемороженой плазмой (содержит ADAMTS-13) и антикоагулянтами в лечении всех форм ТМА [7]. По причине дефицита магния более чем в 50% случаев развивается дисплазия соединительной ткани [8]. Для плода – это риск развития порока митрального клапана, патологии суставов, гипермобильности кожи, стигм. У матери недостаток магния нарушает процесс формирования соединительной ткани. Магний способствует торможению сократительной активности миомерии за счет расслабления миоцитов путем блокады кальцийзависимого взаимодействия сократительных белков. При недостатке магния клетка становится сверхвозбудимой. Поскольку магний играет фундаментальную роль в физиологии передачи нервного импульса и сокращения миофибрилл, снижение его уровня приводит к повышению нервно-мышечной возбудимости миомерии, и как следствие, повышению тонуса матки, её тетании. Благодаря этому эффекту препараты магния с успехом могут быть использованы в комплексной терапии дисменореи и предменструального синдрома. По этой же причине имеет смысл назначать препараты магния при мышечных судорогах у беременных. Доказана

роль магния в снижении возбудимости кардиомиоцитов, что даёт возможность коррекции нарушений сердечного ритма во время беременности без применения антиаритмических препаратов.

В физиологически значимой концентрации магний необходим для обеспечения стабильности генома [9]. Этот эффект реализуется по той причине, что магний выступает в качестве эссенциального кофактора практически всех ферментных систем, участвующих в процессинге ДНК. В результате этого структура хроматина и ДНК стабильна в процессе митоза. Дефицит магния способствует оксидативному стрессу, как результат этого – развитие оксидантного стресса и появление свободных радикалов, повреждающих эндотелий и активно делящиеся клетки эмбриона [10]. Повышается уровень провоспалительных цитокинов, молекул адгезии, С-реактивного белка – развивается хроническое воспаление. В конечном итоге это приводит к порокам развития, дефектам инвазии трофобласта и плацентации и, как следствие, – фетоплацентарной недостаточности. Плацента является лидирующим органом по содержанию магния, и потребность в нем максимальна. При дефиците магния плацента реагирует первой и обнаружение кальциатов, в первую очередь, требует определения уровня магния в крови [11]. В МКБ 10 присутствует диагноз – идиопатическая смерть ребенка первого года жизни. Именно на основании исследования, доказавшего связь гипомагниемии и внезапной смерти ребенка, ВОЗ была инициирована программа по профилактике гипомагниемии [12]. Пиридоксин потенцирует всасывание магния и перенос его внутрь клетки, а эстрогены обладают антагонизмом по отношению магнию и пиридоксину за счёт снижения абсорбции магния в кишечнике, повышения активности паращитовидной железы. Беременность, наступившая сразу после отмены комбинированных оральных контрацептивов, чаще сопровождается недоразвитием нервной трубки. Поэтому наряду с эстроген-содержащими препаратами необходимо назначать препараты магния, в противном случае, беременность должна наступить не ранее, чем через месяц после отмены оральных контрацептивов. Магний задействован в регуляции углеводного обмена наряду с инсулином и глюкозой. Нормальная плазменная концентрация магния стимулирует гликолиз и восприимчивость клеток к инсулину независимо от его уровня. В свою очередь, инсулинорезистентность снижает захват магния клетками. Оптимальные концентрации магния в моче значительно тормозят и даже могут исключить формирование почечных конкрементов любого типа. Магний стимулирует кишечную перистальтику и желчеотделение, способствует выведению холестерина из организма. Нормальная концентрация магния в плазме крови 0,8-0,85 ммоль/л. Физиологическая суточная потребность в магнии во время беременности – от 300 до 670 мг в сутки (максимум 800 мг) из расчета 5 мг на 1 кг веса в сутки. Органические соли магния не только значительно лучше усваиваются организмом, но и реже дают побочные эффекты. Неорганическая соль магния пассивно проникает через плаценту и при быстром введении приводит к высоким концентрациям магния у плода. Высокая скорость инфузии магнесии вызывает её избыток у плода и провоцирует перивентрикулярную лейкомаляцию и интравентрикулярные геморагии. К признаками гипермагниемии у новорожденного можно отнести гипотонию, гипорепфлексию, угнетение дыхания. Органические соли магния не приводят к таким последствиям, поскольку всасывается активно. Цитрат магния устремляет магний

непосредственно в митохондрии и встраивается в цикл Кребса. Опыт использования различных соединений магния показал, что именно пидолат магния наиболее быстро купирует судороги, наиболее эффективен в неврологической практике по сравнению, например, с лактатом магния. Также известно, что пидолат магния используется для улучшения функции сосудов и липидного профиля. Органический лиганд пидолат (пироглутамат анион) является одной из органических кислот цереброспинальной жидкости. В головном мозге L-пироглутамат необходим для синтеза глутатиона – важнейшего антиоксиданта организма. Поэтому сочетание магния с пидолатом усиливает эффект устранения судорог, в том числе и у беременных женщин, а также может быть использован как средство терапии цефалгической формы предменструального синдрома.

**Закключение.** Таким образом, патогенетическая обоснованность и безопасность препаратов магния позволяет рекомендовать их в качестве профилактического и лечебного компонента при широком спектре акушерско-гинекологической патологии. Открывается перспектива создания новых лекарственных препаратов, содержащих в своём составе магнией. Так, существует возможность включения магния в состав комбинированных оральных контрацептивов, имеет смысл создание комбинированного витаминного препарата непосредственно для прегравидарной подготовки, и, наконец, магнией можно вводить в состав седативных препаратов, растительных уросептиков для беременных, препаратов для лечения плацентарной недостаточности, растительных препаратов для коррекции менструального цикла, сахароснижающих средств.

#### **Литература**

1. Бицадзе, О.В. Патогенетическое обоснование применения магния в акушерстве. М.:ОМК, 2016.
2. Видаль. Лекарственные препараты в России. Справочник. М.: АстраФармСервис, 2014.
3. Громова, О.А. Магний и пиридоксин: основы знаний. М.: ПротоТип, 2006.
4. Громова, О.А. Нейрохимия макро– и микроэлементов / О.А.Громова, А.В.Кудрин А.В.– М.: Алев-В, 2001.
5. Громова, О.А. Мировой опыт применения цитрата магния и пиридоксина / О.А.Громова, И.Ю.Торшин, Т.Р.Гришина.-Фарматека. – 2010; 10.
6. Громова, О.А. Систематический анализ фундаментальных и клинических исследований как обоснование необходимости совместного использования эстрогенсодержащих препаратов с препаратами магния и пиридоксина / О.А.Громова, О.А.Лиманова, И.Ю.Торшин // Акуш., гинекол. и репрод // 2013; 3:35-50.
7. Дадак К. Дефицит магния в акушерстве и гинекологии. Акуш., гинекол. и репрод. 2013; 2:3-8,6-14.
8. Джобова, Э.М. Международная практика применения микронутриентов в период беременности. М.:ОМК, 2016.
9. Дикке, Г.Б. Магний перед планированием беременности. Лекция из краткосрочного цикла тематического усовершенствования. М.:ОМК, 2016.
10. Макацария, А.Д. Распространенность дефицита магния у беременных женщин, наблюдающихся в условиях амбулаторной практики / А.Д.Макацария, В.О.Бицадзе, Д.Х.Хизроева, Э.М.Джобова // Вопр. гинекол. акуш. и перинатол. 2012; 11 (5).
11. Можейко, Л.Ф. Новые возможности лечения фетоплацентарной недостаточности / Л.Ф.Можейко, Р.Л.Коршикова, В.М.Савицкая // Репродуктивное здоровье в Беларуси.– 2010; 5:75 – 81.
12. Серов, В.Н. Клинические рекомендации / В.Н.Серов, Г.Т.Сухих // Акуш. и гинекол. // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.

## PATHOGENETIC ASPECTS OF THE USE OF MAGNESIUM IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Vanyukevich M. V.

*Vaukavysk central district hospital, Vaukavysk, Belarus*

**Summary.** The article discusses the physiological role of magnesium, its participation in the development of pathological processes in a woman's body, the relationship between magnesium deficiency and obstetric pathology, correction of magnesium deficiency, new prospects for the use of magnesium in the pharmaceutical industry.

**Keywords:** magnesium, pregnancy, complications, therapy, drugs.

Поступила 25.08.2016 г.

## ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ДИСПЛАЗИИ ШЕЙКИ МАТКИ

**Вербницкая М.С., Вербницкий В.С., Коршикова Р.Л., Зданкевич И. И.**

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

**Резюме.** Статья посвящена основным методам диагностики и лечения дисплазии шейки матки. Проведена серьезная работа по изучению роли цитологического и гистологического методов исследования в диагностике дисплазии шейки матки и выборе тактики лечения пациенток с выявленной патологией. У женщин с дисплазией легкой степени возможно эффективное проведение консервативной терапии, в то время, как при умеренной и тяжелой степени дисплазии шейки матки следует отдавать предпочтение хирургическому лечению.

**Ключевые слова:** дисплазия, шейка матки, CIN, диагностика лечение.

**Введение:** В структуре злокачественных опухолей репродуктивной системы рак шейки матки (РШМ) занимает третье место, что составляет 16%. Следует отметить, что заболеваемость РШМ до 1992 г. снижалась, однако в последние годы наблюдается тенденция возрастания частоты этой патологии [2].

Развитие РШМ не является стремительным процессом: по данным ВОЗ, переход легкой дисплазии в рак *in situ* в среднем занимает 3-8 лет, еще 10-15 лет проходит до развития микроинвазивного рака. Под дисплазией шейки матки (ДШМ) понимают атипические изменения эпителия в ее влагалищной части, относящиеся к предраковым заболеваниям. На ранних стадиях своего развития она является обратимым процессом, поэтому ее своевременное обнаружение и устранение является надежным способом профилактики онкологической патологии [1].

*Цель исследования:*

Изучить роль цитологического и гистологического исследования в диагностике дисплазии шейки матки и выборе тактики лечения пациенток.

Задачи:

1) Выявить факторы риска развития дисплазии шейки матки и установить прогностическую значимость вирусной инфекции (ВПЧ, ВПГ) в развитии данного заболевания.

2) Оценить роль цитологического и гистологического методов исследования в диагностике дисплазии шейки матки.

3) Провести сравнительный анализ эффективности консервативного и хирургического методов лечения ДШМ различной степени тяжести.

**Материалы и методы исследования.** Изучены амбулаторные карты 50 пациенток, которые состоят на учете в УЗ «4-ая женская консультация» г. Минска.

Все пациентки были разделены на 2 группы в зависимости от проводимой терапии: пациенткам 1-й группы проводилось консервативное лечение, 2-й – хирургическое.

Средний возраст пациенток в 1-й группе составил 53.75+-18.54, а во 2-й – 36.35+-9.43.

Появление дисплазии шейки матки, как и любого другого предракового заболевания, не происходит под действием какого-либо одного фактора. Это всегда сложное сочетание множества провоцирующих компонентов. Факторы риска развития ДШМ представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Факторы риска развития ДШМ в исследуемых группах

№	Показатель	I группа	II группа
1	Начало половой жизни:		
	– до 18 лет	33.3%	57.1%
	– после 18 лет	66.6%	42.9%
2	Менархе:		
	– до 12 лет	6.4%	36.4%
	– 13-14 лет	36.4%	45.5%
	– после 15 лет	27.2%	18.1%
3	Использование презерватива в качестве метода контрацепции у женщин репродуктивного возраста	27.3%	17.6%
4	Роды и аборты в анамнезе:		
	– роды	23.5%	45.5%
	– аборты	11.8%	18.2%
	– роды и аборты	41.2%	27.3%
	– отсутствие беременности	23.5%	9.0%
5	Курение	23.5%	36.4%
6	Сопутствующие гинекологические заболевания	29.4%	36.4%
7	Наличие ИППП		
	– уреаплазмоз	5.9%	31.3%
	– хламидиоз	-	6.25%
	– трихомониаз	5.9%	6.25%
8	Вирусное поражение ШМ:		
	– ВПЧ	35.3%	56.25%
	– ВПГ	5.9%	6.25%
	– ВПЧ с ВПГ	-	6.25%

Следует отметить, что наиболее значимым фактором развития дисплазии является вирусное поражение шейки матки, которое встречалось у 35.3% пациенток 1-й группы и у 56.25% пациенток второй.

Среди пациенток исследуемых групп чаще всего встречалась дисплазия умеренной степени (40%), дисплазия тяжелой степени выявлена у 32% и легкой степени – у 28% женщин.

У пациенток 1 группы в 60% выявлялась легкая дисплазия шейки матки, в 40% – умеренная степень. Хирургическое лечение проведено 53% пациенткам с тяжелой дисплазией, у 40% – с умеренной дисплазией, и только у 7% пациенток 2-й группы выявлена легкая дисплазия (таблица 2).

Таблица 2 – Частота встречаемости ДШМ по степени тяжести в исследуемых группах

Степень тяжести ДШМ	I группа	II группа
CIN I	60%	7%
CIN II	40%	40%
CIN III	-	53%

Выявление пациенток инфицированных ВПЧ, затруднено без применения специальных методов исследования, независимо от степени онкогенности вируса, так как зачастую ВПЧ протекает бессимптомно. Очень редко женщины с ВПЧ имеют видимые изменения – генитальные бородавки, что подтверждает важность регулярного обследования. В обеих группах пациенток была прослежена одинаковая взаимосвязь между степенью тяжести ДШМ и выявлением ВПЧ (таблица 3).

Таблица 3 – Взаимосвязь между степенью тяжести дисплазии и выявлением ВПЧ

Степень тяжести ДШМ	Выявление ВПЧ
CIN I	18%
CIN II	30%
CIN III	50%

Среди всех пациенток ВПЧ чаще выявлялся при дисплазии тяжелой степени (50%), дисплазии умеренной степени – в 30% и легкой степени – в 18% случаев.

Лечение всех пациенток проводилось согласно действующим Клиническим протоколам наблюдения беременных, рожениц, родильниц, диагностики и лечения в акушерстве и гинекологии (Приложение к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 09.10. 2012 г. № 1182). Нужно отметить, что определение тактики дальнейшего ведения пациенток с ДШМ тяжелой степени осуществлялось после дополнительного консультирования онкологом.

В таблице 4 приведены данные о выборе тактики лечения пациенток с различной степенью поражения шейки матки.

Таблица 4 – Соотношение пациенток с ДШМ и выбранной тактики лечения

Степень тяжести ДШМ	I группа	II группа
CIN I	86%	14%
CIN II	38%	62%
CIN III	-	100%

Консервативное лечение чаще применялось при дисплазии легкой степени (86%), дисплазии умеренной степени – в 36% случаев. Хирургическое лечение применялось у всех (100%) пациенток с тяжелой степенью дисплазии, у 62% – с дисплазией умеренной степени и легкой степенью – 14%. В таблице 5 приведены данные о результатах консервативного лечения пациенток с ДШМ.

Таблица 5 – Исход лечения пациенток с ДШМ в I группе

Степень тяжести ДШМ	Выздоровление	ДШМ I степени
CIN I	67%	33%
CIN II	67%	33%
CIN III	-	-

При консервативном методе лечения дисплазии легкой степени выздоровление наблюдалось у 67% женщин, рецидив заболевания развился у 33%. Такой же исход характерен и для пациенток с дисплазией умеренной степени (таблица 6).

Таблица 6 – Исход лечения пациенток с ДШМ во II группе

Степень тяжести ДШМ	Выздоровление	ДШМ I степени
CIN I	100%	-
CIN II	88%	12%
CIN III	88%	12%

Хирургический метод лечения оказался самым эффективным (при дисплазии легкой степени выздоровление в 100% случаев). При применении хирургического метода лечения пациенток с дисплазией шейки матки умеренной и тяжелой степени выздоровление наблюдалось у 88%, рецидив заболевания выявлен у 12% женщин.

Ранняя диагностика РШМ является первостепенной задачей в работе гинекологов женских консультаций. Осмотр женщин без цитологического исследования – одна из основных причин ошибочной и запоздалой диагностики. Тем ни менее, при цитологическом исследовании мазков из цервикального канала и шейки матки не всегда можно установить сущность патологического процесса, несмотря на то, что ложноотрицательные заключения наблюдаются не более чем у 1,5% больных и обычно связаны с недостаточно тщательным забором материала для исследования [1].

Для уточнения диагноза, безусловно, необходимо проведение биопсии шейки матки и гистологического исследования.

Результаты цитологического и гистологического методов исследования при дисплазии легкой степени совпали в 42% случаев, а при дисплазии умеренной и тяжелой степени – в 88% (таблица 7).

Таблица 7 – Совпадение результатов цитологического и гистологического методов исследования

Степень тяжести ДШМ	Совпадение результатов цитологического и гистологического методов исследования
CIN I	42%
CIN II – CIN III	88%



### **Выводы:**

1. Факторами риска развития ДШМ являются: ранее начало половой жизни (до 18 лет), раннее и позднее менархе (до 12 / после 15 лет), не использование презерватива в качестве метода контрацепции у женщин репродуктивного возраста, наличие родов и абортов в анамнезе, курение, сопутствующие гинекологические заболевания, ИППП и вирусные поражения шейки матки. Высокая частота выявления вирусных поражений шейки матки при ДШМ диктует необходимость более широкого применения молекулярно-биологических методов исследования.

2. Совпадение результатов цитологического и гистологического методов исследования чаще наблюдались при дисплазии умеренной и тяжелой степени, чем при легкой степени.

3. У пациенток с дисплазией легкой степени в значительной степени эффективна консервативная терапия, в то время, как при умеренной и тяжелой степени ДШМ следует отдавать предпочтение хирургическому лечению.

### **Литература**

1. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы (Клинические лекции) / Под ред. проф. В.Н.Прилепской. – 4-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2005. – 432с.

2. Подистов, Ю. И. Эпителиальные дисплазии шейки матки (диагностика, лечение) : диссертация доктора медицинских наук : 14.00.14 / Подистов Юрий Игоревич; [Место защиты: ГУ "Российский онкологический научный центр РАМН"]. – Москва, 2005. – 227 с.

## **THE MAIN METHODS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CERVICAL DYSPLASIA**

**Verbitskaya M., Verbitski V., Korshikova R., Zdankevich I.**

*Belarusian state medical University, Belarus*

**Summary.** This article focuses on the main methods of diagnosis and treatment of cervical dysplasia (DSHM). Carried out serious work on the role of cytological and histological methods in the diagnosis of DSHM and the choice of tactics of treatment of patients with identified pathology. In women with dysplasia mild effective carrying out of conservative therapy, at the time as moderate and severe DSHM preference should be given to surgical treatment.

**Keywords:** dysplasia, cervix, DSHM, diagnosis, treatment

Поступила 30.09.2016 г.

## СРАВНЕНИЕ РЕФЕРЕНТНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РОТАЦИОННОЙ ТРОМБОЭЛАСТОМЕТРИИ ВНЕ И ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ ПРОТЕКАЮЩЕЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Гриневич Т.Н.

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

**Резюме.** Во время беременности в организме женщины происходит целый ряд адаптационно-приспособительных процессов, охватывающих многие органы и системы. Одной из систем, быстро меняющихся в данный период, является система гемостаза. Полученные параметры метода ротационной тромбоэластометрии демонстрируют смещение диапазонов значений в область гиперкоагуляции при физиологически протекающей беременности по сравнению с референтными значениями для небеременных, без динамического нарастания от триместра к триместру. Исключение составляют параметры, характеризующие «качество» сгустка – смещение диапазона сопровождается плавным увеличением значений на протяжении всей беременности, достигая максимума в III триместре.

**Ключевые слова:** ротационная тромбоэластометрия, референтные величины, гемостаз, беременность.

**Введение.** Высокий уровень надежности любой лабораторной методики достигается только в условии сопоставления полученного результата с референтными значениями. При этом референтные интервалы должны определяться для каждой конкретной лаборатории. Определение параметров свертывающей системы крови занимает существенное место в клинической лабораторной диагностике, являющейся неотъемлемой частью лечебного процесса. Хотя анализу системы гемостаза при ведении беременности и предупреждении ее осложнений придается большое значение, однако, границы нормы и патологии на различных сроках гестации по большинству современных лабораторных методов диагностики нарушений гемокоагуляции остаются недоступными для лабораторной практики. Лаборатории, как правило, используют допустимые интервалы показателей, полученных на образцах плазмы крови для общей популяции, которые неприемлемы для принятия клинических решений во время беременности [1].

Появление нового интегрального теста оценки системы гемостаза – ротационной тромбоэластометрии открыло дополнительные возможности для мониторинга состояния коагуляционного потенциала крови у беременных. Метод основан на графической регистрации изменений вязкости и упругоэластических свойств крови в процессе образования фибринового сгустка и отображает кинетику всех стадий формирования тромба, его стабильность и плотность, а также фибринолиз [2]. Проведенные ранее исследования продемонстрировали высокую чувствительность теста к гипо- и гиперкоагуляционным состояниям различной природы [3, 4].

Ранее нами были определены референтные интервалы основных параметров ротационной тромбоэластометрии в общей популяции и при физиологическом течении беременности [5]. Полагаем, что продолжение работ в этом направлении имеет большое значение не только для обеспечения клинической практики

нормативными данными, но и позволит описать механизмы изменения гемостатического баланса при физиологически протекающей беременности.

*Цель данной работы* – сравнить референтные величины метода ротационной тромбоэластометрии вне и при физиологически протекающей беременности.

**Материалы и методы исследования.** Референтные величины основных показателей ротационной тромбоэластометрии были определены на референтной группе с использованием 4-х канального тромбоэластометра ROTEM Gamma с использованием фирменных наборов. Референтную популяцию составили 40 здоровых небеременных женщин и 100 женщин в различные сроки нормально протекающей беременности [5].

Интегральную оценку системы гемостаза проводили с помощью системы ротационной тромбоэластометрии (ROTEM Pentapharm GmbH) в соответствии с рекомендациями производителя. Были выполнены основные, скрининговые тесты и определены параметры свертывания цельной крови при инициации тромбообразования факторами внешнего (рекомбинантный тканевый фактор) – EXTEM тест и внутреннего (контактная активация эллаговой кислотой) пути – INTEM тест. При проведении указанных тестов определяли следующие параметры: время свертывания крови (CT), время формирования сгустка (CFT), угол альфа (ALP), амплитуда тромбоэластограммы в разное время (A10, A20, A30), максимальная плотность сгустка (MCF), максимальная эластичность сгустка (MCE), индекс фибринолиза (LI30), максимальный лизис (ML). Образцы для анализа были получены путем венопункции локтевой вены в пробирки VACUETTE с буферным раствором цитрата натрия в соотношении 9:1 согласно стандартам NCCLS [6]. Тесты на анализаторе ROTEM были выполнены согласно инструкции изготовителя с использованием соответствующих программ и прилагающихся к прибору фирменных реактивов.

Стандартные тесты гемостаза проводились на автоматическом коагулометре Helena AC-4 Bioscience Europe, включавшие протромбиновое время по Квику, значение международного нормализованного отношения (МНО), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), R (Ratio – отношение АЧТВ исследуемой плазмы крови к АЧТВ эталонной плазмы крови) и уровень фибриногена. В качестве биологического материала использовали цитратную бестромбоцитарную плазму, получаемую центрифугированием цитратной крови при 3000 g в течение 15 минут. Время от момента отбора крови до проведения исследований не превышало 2 часов. Протромбиновое время по Квику определяли хронометрическим методом с использованием коммерческих реактивов «Helena Biosciences Europe», Великобритания, АЧТВ – с помощью диагностического набора АРТТ Si L Minus (Helena-Bioscience Europe Великобритания). Содержание фибриногена определяли хронометрическим методом по Клаусу с использованием коммерческого набора Clauss Fibrinogen (Helena-Bioscience Europe, Великобритания), который основан на измерении времени свертывания разбавленной цитратной плазмы в присутствии избытка тромбина. Анализ проводился в соответствии с инструкциями к наборам реагентов и рекомендациями ряда известных руководств в области лабораторной диагностики нарушения гемостаза [7].

Полученные данные были проанализированы с помощью пакета прикладных статистических программ STATISTICA 10.0 (SN AXAR207F394425FA-Q). Использовался непараметрический тест Краскела-Уоллиса для более двух

независимых выборок. Статистически значимыми принимались значения  $p < 0,05$ . Для показателей каждого теста были рассчитаны математическое ожидание (M), среднее квадратическое отклонение (sd), медиана (Me), а также величины 2,5, 25, 50, 75 и 97,5 центилей (соответственно P2,5, P25, P75, P50 и P97,5).

**Результаты исследования и обсуждение.** Референтные показатели ротационной тромбоэластометрии для теста EXTEM у женщин вне и при физиологически протекающей беременности представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Референтные величины для EXTEM теста у женщин вне и при физиологически протекающей беременности

Параметры	Небеременные	I триместр	II триместр	III триместр	p <sub>0-1</sub>	p <sub>0-2</sub>	p <sub>0-3</sub>
СТ	48,0-88,0						
CFT	75,0-169,0	45,0-115,0			0,00001	0,0002	0,0000001
ALP	58,0-78,0	69,0-81,0			0,000001	0,000007	0,0000001
A10	52,0-67,0	49,0-68,0			0,002	0,009	0,000006
A20	52,0-67,0	54,0-68,0		56,0-75,0 <sup>#</sup>		0,02	0,000001
A30	51,0-68,0			58,0-76,0 <sup>##</sup>			0,000001
MCF	53,0-69,0	55,0-69,0		58,0-76,0 <sup>##</sup>		0,04	0,000001
MCE	114,0-275,0						
LI30	89,0-100,0						
ML	5,0-15,0	5,0-28,0*	5,0-21,0 <sup>#</sup>				

Примечание: – \*  $p_{1-2} < 0,02$ ;

# –  $p_{1-3} = 0,015$ , ## –  $p_{1-3} < 0,0008$

При сравнении референтных показателей в EXTEM тесте вне и во время беременности статистически значимые различия выявлены по параметрам CFT, ALP, A10, A20, MCF и ML (таблица 1). Во время беременности отмечено укорочение CFT, ALP, удлинение A10, A20, MCF, а также укорочение параметра ML.

Параметры время формирования сгустка (CFT) и угол альфа (ALP) отражают начальный этап и «кинетику» формирования сгустка, стабилизацию тромба тромбоцитами и зависят главным образом от количества и функциональной активности тромбоцитов. Статистически значимые различия по этим параметрам установлены между группой небеременных и беременных, без изменений по триместрам.

Параметры тромбоэластограммы A10, A20, MCF, характеризуют «качество» сгустка. Увеличение параметров A20, A30, MCF обусловлено приростом уровня фибриногена и повышением активности факторов коагуляции II, V, VIII, X. Статистически значимые различия по данным параметрам выявлены между небеременными и беременными во II и III триместрах, а также между беременными в I и III триместрах, что говорит о физиологической структурной гиперкоагуляции по внешнему пути свертывания во время беременности с динамическим увеличением потенциала тромбообразования к концу беременности.

Отмечено увеличение параметра ML (максимальный лизис) во время беременности, однако статистически значимых различий между группами

небеременных и беременных не выявлено. Статистически значимые различия по данному параметру выявлены между I и II, I и III триместрами беременности, что указывает на снижение фибринолитической активности крови преимущественно в начале (что необходимо для успешной имплантации) и к концу беременности (организм готовится к кровотечению в родах).

Референтные показатели ротационной тромбоэластометрии для INTEM теста у женщин вне и при физиологически протекающей беременности представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Референтные величины для INTEM теста у женщин вне и при физиологически протекающей беременности в различные сроки гестации

Параметры	Небеременные	I триместр	II триместр	III триместр	p <sub>0-1</sub>	p <sub>0-2</sub>	p <sub>0-3</sub>
СТ	156,0-263	135,0-206,0			0,00001	0,002	0,00006
CFT	52,0-119,0						
ALP	68,0-80,0						
A10	49,0-62,0	49,0-65,0					0,001
A20	54,0-67,0	51,0-70,0 <sup>+</sup>		58,0-72,0			0,00003
A30	52,0-71,0			58,0-73,0 <sup>#</sup>			0,00002
MCF	55,0-67,0	52,0-68,0 <sup>+</sup>		59,0-73,0 <sup>#</sup>			0,000008
MCE	111,0-252,0			143,0-276,0			0,00001
LI30	91,0-100,0 <sup>##</sup>						
ML	5,0-18,0 <sup>+</sup>						

Примечание: – \* – p<sub>1-2</sub><0,02,  
# – p<sub>1-3</sub><0,04, ## – p<sub>1-3</sub><0,0007  
+ – P<sub>2-3</sub><0,04

При сравнении референтных показателей в INTEM тесте вне и во время беременности статистически значимые выявлены по параметрам СТ, A10, A20, MCF (таблица 2). Во время беременности отмечено укорочение параметра СТ, отражающего начальный этап (фазу инициации) формирования сгустка (хронометрическая гиперкоагуляция). Статистически значимые различия по параметру установлены между группой небеременных и беременных, без изменений по триместрам.

Во время беременности отмечено увеличение параметров A10, A20, MCF, характеризующих «качество» сгустка, как и в тесте EXTEM (структурная гиперкоагуляция), что говорит о физиологической структурной гиперкоагуляции по внутреннему пути свертывания. Наибольшие статистически значимые различия выявлены между группой небеременных и беременных в III триместре, что указывает на увеличение потенциала тромбообразования к концу беременности.

Результаты исследования системы гемостаза (M, sd, Me) стандартных коагулологических тестов (протромбиновое время (ПВ) по Квику, МНО, АЧТВ, R, уровень фибриногена (Фг)) вне и во время беременности представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Показатели (M, sd, Me) стандартных коагулологических тестов у женщин вне и при физиологически протекающей беременности в различные сроки гестации

Параметры	небеременные	I триместр	II триместр	III триместр	p <sub>0-3</sub>
ПВ по Квику, %	–	94,03±6,46 92,8 (90,1–99,5)	98,93±6,32 98,9 (95,8–103,4)	99,01±18,58 101,7 (96,7–105,0)	
МНО	1,01±0,06 1,02 (0,96–1,04)	1,06±0,07* 1,08 (1,0–1,1)	1,01±0,06 1,01 (0,97–1,04)	0,98±0,07 <sup>##</sup> 0,98 (0,94–1,03)	
АЧТВ, с	33,01±4,70 34,1 (28,8–35,2)	30,88±3,41 30,7 (28,4–32,9)	31,39±2,94 <sup>+</sup> 30,5 (29,1–32,6)	28,21±2,84 <sup>#</sup> 27,3 (25,9–30,0)	0,0009
R	-	1,01±0,11 1,0 (0,9–1,1)	1,02±0,1 1,0 (1,0–1,1)	0,93±0,13 0,9 (0,9–1,0)	
Фг, г/л	2,81±0,56 2,64 (2,42–3,3)	3,06±0,59 2,9 (2,6–3,5)	3,3±0,74 3,1 (2,6–3,7)	3,48±0,81 3,3 (2,9–4,0)	0,005

Примечание: \* – p<sub>1-2</sub>=0,034;  
# – p<sub>1-3</sub>=0,008; ## – p<sub>1-3</sub>=0,00024;  
+ – p<sub>2-3</sub>=0,001

Статистически значимые различия наблюдались по тесту АЧТВ и фибриногену между группами небеременных и беременных в III триместре. Выявлено укорочение АЧТВ во время беременности, что указывает на активацию внутреннего пути свертывания крови и соответствует полученным изменениям параметра CT INTEM теста, а также увеличение уровня фибриногена во время беременности.

**Вывод.** Параметры метода ротационной тромбоэластометрии демонстрируют смещение диапазонов значений в область гиперкоагуляции при физиологически протекающей беременности по сравнению с референтными значениями для небеременных, без динамического нарастания от триместра к триместру. Исключения составляют параметры, характеризующие «качество» сгустка – смещение диапазона сопровождается плавным увеличением значений на протяжении всей беременности, достигая максимума в III триместре.

Полученные данные уточняют механизмы активации гемокоагуляции во время беременности и могут быть использованы в качестве ориентировочных значений в рамках исследования системы гемостаза у небеременных и беременных.

### Литература

1. Szecsi, P.V. Haemostatic reference intervals in pregnancy / P.V. Szecsi [et al.] // *Thromb Haemost.* – 2010. – Vol. 103, № 4. – P. 718–727.
2. Гриневич, Т.Н. Ротационная тромбоэластометрия (ROTEM) / Т.Н. Гриневич [и др.] // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета: ежеквартальный научно-практический журнал.* – 2010. – №1. – С. 7–9.
3. Rai, R. Thromboelastography, whole-blood haemostasis and recurrent miscarriage / R. Rai [et al.] // *Hum Reprod.* – 2003. – Vol. 18, № 12. – P. 2540–2543
4. Smith, R.P. Thromboelastography and Recurrent Miscarriage / R.P. Smith [et al.] // *Recurrent Pregnancy Loss, 2007.* – P. 175–180.
5. Гриневич, Т.Н. Референтные интервалы основных параметров ротационной тромбоэластометрии (ROTEM) / Т.Н. Гриневич, С.А. Ляликов // *Известия Национальной академии Наук Беларуси. Серия медицинских наук* – 2011. – №4. – С. 67–72.

6. NCCLS (1998) Procedures for the Collection of Diagnostic Blood Specimens by Venipuncture, Approved Guideline – fourth edition. Document H3–A4.

7. Баркаган, З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З.С. Баркаган, А.П. Момот. М.: Ньюдиамед, 2008. – 292 с.

## COMPARISON OF REFERENCE VALUES PARAMETERS FOR ROTATION THROMBOELASTOMETRY IN NONPREGNANT AND PHYSIOLOGICAL PREGNANCY

**Grinevich T.N.**

*Grodno State Medical University, Grodno, Belarus*

**Summary.** During pregnancy the woman's body undergoes the whole range of adaptive adjustment processes. The hemostatic system is one of the body systems that changes rapidly during this period. Parameters of rotation thromboelastometry shift towards hypercoagulation in comparison with the reference ranges for general population, with no increase from one trimester to another. The only exceptions is parameters that characterize the "quality" of clot: a shift in a value interval was accompanied by a gradual growth of the parameter value from one trimester to another, reaching a maximum in the III trimester.

**Keywords:** rotation thromboelastometry, hemostatic system, pregnancy.

Поступила 02.09.2016 г.

## ОСОБЕННОСТИ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ С АНОМАЛЬНЫМИ МАТОЧНЫМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ

**Гузей И.А.**

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

**Резюме.** В статье представлены результаты проведенного анализа гормонального статуса у девочек-подростков с аномальными маточными кровотечениями. Выявлены показатели, ассоциированные с возникновением аномальных маточных кровотечений, в том числе и рецидивирующими, вычислены оптимальные пороговые значения для отобранных показателей, что позволит расширить диагностический диапазон с целью выявления факторов риска возникновения маточных кровотечений.

**Ключевые слова:** аномальные маточные кровотечения, девочки – подростки, гормональный статус.

**Введение.** Аномальные маточные кровотечения (АМК) по-прежнему остаются актуальной проблемой среди подростков в связи с достаточно высокой их частотой в структуре гинекологических заболеваний (16,6–48,1%, рецидивы – до 19,3%). Высокая частота АМК обусловлена неустойчивостью системы нейроэндокринной регуляции менструальной функции, чувствительностью ее к

воздействию неблагоприятных факторов среды, хронической соматической и инфекционной патологией в подростковом возрасте. Кроме того, прослеживается отчетливая тенденция к затяжному течению данной патологии с частыми рецидивами. Неуклонно растет и увеличивается удельный вес тяжелых форм маточных кровотечений, представляющих угрозу жизни ребенка (Аскерова М.Г., 2003; Можейко Л.Ф., Дашкова И.В., 2004). Актуальность проблемы профилактики и лечения АМК связана также с тем, что в дальнейшем нередко развиваются стойкие нарушения менструальной и генеративной функции. В связи с этим весьма значимым представляется сохранение репродуктивной потенции девочек, которые в настоящее время вступили в пре- и пубертатный период развития.

До настоящего времени многие практикующие акушеры-гинекологи, оказывающие помощь девочкам, не уделяют должного внимания нарушениям менструального цикла в первые два года после менархе. Причина подобного отношения в распространенном заблуждении, что нерегулярные менструации и маточные кровотечения у подростков являются естественной особенностью периода полового созревания. С другой стороны, полиэтиологичность и многообразие форм данной патологии нередко приводят к неправильному выбору терапевтической тактики пациентов в подростковом возрасте. Чаще всего это касается не своевременной или неадекватной оценки эндокринных нарушений в клинике АМК, особенно в случаях неполноценного обследования. Указанные причины приводят либо к запаздыванию лечебных мероприятий, либо усложняют лечение из-за необходимости изменения терапевтических подходов. В итоге конечный результат оказывается минимальным и нормализации состояние не происходит.

Для уточнения этиопатогенетических механизмов аномальных маточных кровотечений у девочек-подростков, в том числе обильных и рецидивирующих, нами проанализировано содержание некоторых гормонов гипофиза, уровень содержания кортизола, тиреоидных гормонов, а также половых гормонов в сыворотке крови.

**Материалы и методы исследования.** С 2010 по 2015 гг. нами обследована 161 пациентка подросткового возраста, находившихся на стационарном лечении в гинекологическом отделении № 2 УЗ «1-я ГКБ» г. Минска. Из них 134 девочки по поводу АМК – составили основную группу, 27 здоровых пациенток – составили контрольную группу.

В ходе выполнения работы на каждую пациентку заполнялась индивидуальная карта, в которой отмечали паспортные данные, возраст, данные общего и гинекологического анамнезов, включающие сопутствующую гинекологическую и экстрагенитальную патологию, результаты антропометрических, клинико-лабораторных и специальных методов обследования.

Критерии включения в исследование: длительные (более 7 дней) и обильные (более 80 мл) месячные, рецидивирующие аномальные маточные кровотечения, отсутствие эффекта от проводимой симптоматической и гормональной терапии по устранению гиперполименореи. Наличие одного из перечисленных признаков, в течение 12 месяцев, определяло показания для включения в исследование, изучения коагуляционного статуса и гормонального фона на 3–5 и 19–21 дни менструального цикла.

Девочки основной группы были распределены на три подгруппы. В первую подгруппу вошла 91 девочка с АМК, которые возникли впервые. Вторую



подгруппу составили 27 пациенток с АМК, которые сопровождались рецидивами в течение года. В третью подгруппу вошли 16 девочек, у которых АМК были обусловлены патологией в системе гемостаза (болезнь Виллебранда).

Кроме того, все обследованные пациентки в зависимости от возраста, распределены на 2 группы: с 11 до 14 лет и 15–17-летних.

**Результаты исследования и обсуждение.** Анализ содержания ФСГ у девочек основной группы в возрасте 11–14 лет и 15–17 лет не имеет достоверных отличий в сравнении с пациентками группы контроля.

В тоже время, анализируя подгруппы пациенток нами отмечено, что у девочек 11-14 лет с рецидивирующими маточными кровотечениями имелась тенденция к нарушению уровня ФСГ: так, в 11–14 лет концентрация указанного гормона была снижена в 1 фазе МЦ 3,8 (2,6–4,1) МЕ/л по сравнению с контрольной группой 5,0 (4,0-7,8) МЕ/л.

Анализ изменений уровня ЛГ также свидетельствует об отсутствии достоверных отличий между группами и подгруппами обследованных подростков, однако, следует отметить, что, у девочек 11–14 лет с рецидивирующими кровотечениями значения этого показателя были несколько снижены 2,0 (1,4–3,1) МЕ/л в сравнении с подростками контрольной группы 3,4 (1,5–4,8) МЕ/л, а в возрасте 15–17 лет характерная тенденция отмечалась, как у пациенток с рецидивами АМК 3,5 (2,0–4,8) МЕ/л, так и у девочек с впервые возникшими маточными кровотечениями 3,1 (1,8–8,2) МЕ/л.

Анализируя содержание пролактина в группах обследованных девочек, нами отмечено, что в возрасте 11-14 лет тенденция к его повышению характерна была для подростков с рецидивами АМК, в то время как к возрасту 15–17 лет наблюдалась его нормализация.

Проведенный анализ результатов исследования тиреоидных гормонов не выявил достоверных различий между подгруппами обследованных подростков.

Средние показатели содержания Т3, Т4, ТТГ в контрольной группе и в группах подростков с АМК не имели значимых отличий, находились в пределах допустимых нормативных показателей.

Указанные результаты содержания тиреоидных гормонов свидетельствуют о том, что у девочек с АМК функция щитовидной железы сохранена и оценивалась как эутиреоидная. Влияния выработки тиреоидных гормонов на клиническое течение АМК, в результате проведенных гормональных исследований, также не было отмечено.

Уровень содержания кортизола у здоровых девушек и пациенток с АМК во всех подгруппах практически не различался.

Наиболее интересными нам представились данные о связи АМК с характером яичниковой гормональной секреции. Результаты проведенных исследований содержания эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови подтвердили наличие индивидуальных колебаний секреции яичниковых гормонов у девочек с АМК.

У девочек 11–14 лет выявлено достоверное снижение уровня эстрадиола в 1-ю фазу менструального цикла во всех трех подгруппах: в 1-й – 0,20 (0,12–0,25) нмоль/л, во 2-й – 0,23 (0,15–0,33) нмоль/л и в 3-й – 0,20 (0,16–0,24) нмоль/л соответственно, в сравнении с группой контроля: 0,40 (0,35–0,45) нмоль/л. Выявлено достоверное снижение уровня прогестерона во 2-й фазе менструального цикла у подростков во всех трех подгруппах: в 1-й – 1,0 (0,5–1,8)

нмоль/л, во 2-й – 0,6 (0,5–0,8) нмоль/л и в 3-й – 3,5 (2,1–4,2) нмоль/л соответственно, по сравнению с группой контроля: 6,5 (3,0–7,4) нмоль/л, причем наиболее низкие значения указанного гормона отмечены у девочек с рецидивами АМК. Полученные данные указывают на снижение функции яичников при аномальных маточных кровотечениях в подростковом возрасте с высокой частотой ановуляторных циклов.

Анализируя показатели гормонального статуса у пациенток 15–17 лет, нами отмечено достоверное снижение уровня эстрадиола в 1-ю фазу менструального цикла во всех трех подгруппах: в 1-й – 0,22 (0,13–0,28) нмоль/л, во 2-й – 0,25 (0,14–0,40) нмоль/л и в 3-й – 0,20 (0,16–0,24) нмоль/л соответственно, по сравнению с группой контроля: 0,5 (0,40–0,53) нмоль/л.

Кроме того, выявлено достоверное снижение уровня прогестерона во 2-й фазе менструального цикла у пациенток всех трех подгрупп: в 1-й – 1,7 (0,9–3,4) нмоль/л, во 2-й – 0,8 (0,7–3,0) нмоль/л и в 3-й – 2,5 (2,3–3,9) нмоль/л соответственно, по сравнению с группой контроля: 7,8 (7,0–9,0) нмоль/л.

При этом наиболее низкие показатели уровня прогестерона отмечены у подростков с рецидивирующими маточными кровотечениями, что следует рассценивать как фактор риска возникновения рецидивов АМК и учитывать при ведении таких подростков.

Результаты проведенного сравнительного анализа эндокринного статуса здоровых девочек и страдающих АМК свидетельствуют, что у большинства девочек аномальные кровотечения возникали на фоне гипоэстрогении, однако, учитывая и значительно сниженный уровень прогестерона у этих девочек, можно говорить о развитии у них относительной гиперэстрогении, проявляющейся АМК.

Уровни содержания тестостерона у здоровых девушек и пациенток с АМК практически не различались во всех подгруппах.

С целью выявления взаимосвязи впервые выявленных и рецидивирующих менструальных кровотечений нами выполнен корреляционный анализ показателей гормонального статуса.

Результаты корреляционного и сравнительного анализа явились основанием для формирования спектра гормональных показателей, ассоциированных с развитием аномальных маточных кровотечений у девочек-подростков как младшей (11–14 лет), так и старшей (15–17 лет) возрастных групп. Для оценки информативности гормонов, показавших значимую связь с аномальными маточными кровотечениями у девочек-подростков, нами проведено построение ROC-кривых. С помощью ROC-анализа также вычислялись оптимальные пороговые значения (cut-off) для отобранных переменных показателей.

Нами также рассчитаны значения cut-off для прогестерона 2-й фазы МЦ, ассоциированные с АМК у девочек 11–14 лет. Установлены следующие критические концентрации прогестерона 2-й фазы МЦ: для впервые выявленных АМК – 2,55 нмоль/мл (чувствительность 84,6%, специфичность 80,4%), для рецидивов кровотечений – 1,10 нмоль/мл (чувствительность 92,3%, специфичность 91,7%).

ROC-анализ концентраций эстрадиола 1-й фазы МЦ у девушек 15–17 лет показал очень хорошее качество характеристических кривых, а также высокие значения чувствительности и специфичности порога отсечения для каждой из подгрупп у девочек с АМК.

Диагностическим критерием уровня эстрадиола в 1-й фазе МЦ у девушек 15–17 лет установлено значение 0,35 нмоль/мл (чувствительность 92,9%, специфичность 84,6%).

Показатель уровня прогестерона во 2-й фазе МЦ продемонстрировал отличное качество разделения групп контроля и с кровотечением ( $AUC=0,98\pm 0,021$ ) при рецидивах маточных кровотечений, очень хорошее ( $AUC=0,85\pm 0,045$ ) – у пациентов с впервые выявленными кровотечениями, неудовлетворительное ( $AUC=0,67\pm 0,141$ ) – при прогнозировании кровотечений, связанных с болезнью Виллебранда.

По результатам анализа ROC-кривых пороговые значения концентрации прогестерона 2-й фазы МЦ у девушек 15–17 лет вычислялись только для пациентов без наследственной патологии системы гемостаза (с впервые выявленными и рецидивирующими маточными кровотечениями).

Для показателя уровня прогестерона при впервые выявленных маточных кровотечениях минимальная [Se–Sp] достигалась при значении порога 6,70 нмоль/мл. Чувствительность в этой точке равна 100%, т.е. все пациенты с впервые выявленными маточными кровотечениями будут выявлены классификатором. Специфичность данного cut-off составила 80,8%.

Для группы с рецидивирующими кровотечениями оптимальный баланс между чувствительностью и специфичностью достигнут при том же значении порога отсечения, что и для группы с впервые выявленными кровотечениями – 6,70 нмоль/л. Полученное значение cut-off имело высокие показатели диагностической точности: чувствительность – 100%, специфичность – 93,3%.

Таким образом, результаты ROC-анализа свидетельствуют о высокой дискриминационной способности концентрации эстрадиола 1-й фазы МЦ и уровня прогестерона 2-й фазы МЦ при прогнозировании не связанных с наследственной патологией системы гемостаза АМК в подростковом возрасте.

Полученные нами результаты исследования свидетельствуют о том, что высокой диагностической точностью при АМК имеют следующие показатели гормонального статуса: у девочек-подростков 11–14 лет – концентрация эстрадиола в 1-й фазе МЦ  $\leq 0,28$  нмоль/мл при всех вариантах кровотечения (Se 92,3%, Sp 82,7%). В 1-й подгруппе девочек – уровень прогестерона во 2-й фазе МЦ  $\leq 2,55$  нмоль/мл (Se 85,0%, Sp 80,4%), во 2-й подгруппе – содержание прогестерона во 2-й фазе МЦ  $\leq 1,10$  нмоль/мл (Se 92,3%, Sp 91,7%).

У девушек 15–17 лет – концентрация эстрадиола в 1-й фазе МЦ  $\leq 0,35$  нмоль/мл при всех вариантах кровотечения (Se 92,9%, Sp 87,6) в 1-й и 2-й подгруппах подростков – уровень прогестерона во 2-й фазе МЦ  $\leq 6,70$  нмоль/мл (Se 100%, Sp 80,8%).

#### **Заключение.**

Таким образом, анализ полученных данных позволил сделать следующие выводы.

1. Содержание ФСГ и ЛГ в сыворотке крови у здоровых девочек различных возрастных групп и страдающих АМК не выявил достоверных различий сравниваемых показателей.

2. Секреция пролактина у девушек обследованных подгрупп оказалась достаточно стабильной. Анализ уровня пролактина в динамике менструального цикла у здоровых девочек и пациенток с аномальными кровотечениями различных подгрупп не показал достоверных отличий.

3. Проведенный анализ результатов исследования тиреоидных гормонов не выявил достоверных различий между подгруппами. Средние показатели содержания  $T_3$ ,  $T_4$ , ТТГ в контрольной группе и в группах подростков с МК ПП не имели значимых отличий, находились в пределах допустимых значений.

4. У девочек 11–14 лет выявлено достоверное снижение уровня эстрадиола в 1-ю фазу менструального цикла во всех трех подгруппах: в 1-й – 0,20 (0,12–0,25) нмоль/л, во 2-й – 0,23 (0,15–0,33) нмоль/л и в 3-й – 0,20 (0,16–0,24) нмоль/л по сравнению с группой контроля: 0,40 (0,35–0,45) нмоль/л. Также отмечено достоверное снижение уровня прогестерона во 2-й фазе менструального цикла у подростков во всех трех подгруппах: в 1-й – 1,0 (0,5–1,8) нмоль/л, во 2-й – 0,6 (0,5–0,8) нмоль/л, в 3-й – 3,5 (2,1–4,2) нмоль/л по сравнению с группой контроля: 6,5 (3,0–7,4) нмоль/л.

При анализе показателей гормонального статуса пациенток 15–17 лет отмечено достоверное снижение уровня эстрадиола в 1-ю фазу менструального цикла во всех трех подгруппах: в 1-й – 0,22 (0,13–0,28) нмоль/л, во 2-й – 0,25 (0,14–0,40) нмоль/л, в 3-й – 0,20 (0,16–0,24) нмоль/л по сравнению с группой контроля: 0,5 (0,40–0,53) нмоль/л. Кроме того, выявлено достоверное снижение уровня прогестерона во 2-й фазе менструального цикла у пациенток всех трех подгрупп: в 1-й – 1,7 (0,9–3,4) нмоль/л, во 2-й – 0,8 (0,7–3,0) нмоль/л и в 3-й – 2,5 (2,3–3,9) нмоль/л по сравнению с группой контроля: 7,8 (7,0–9,0) нмоль/л. Отмечены наиболее низкие значения уровня прогестерона во 2-й подгруппе у пациенток различных возрастов, что является одним из факторов риска возникновения рецидивов АМК.

5. У девочек-подростков ассоциацию с аномальными кровотечениями продемонстрировали следующие гормональные показатели: в 11–14 лет и 15–17 лет – концентрация эстрадиола в 1-й фазе МЦ и уровень прогестерона во 2-й фазе МЦ. Наиболее значимая связь данных показателей гормонального статуса наблюдалась у пациенток с рецидивами кровотечений. Так, в 11–14 лет точечно-бисериальный коэффициент корреляции с уровнем эстрадиола 1-й фазы МЦ составил  $r_{pb} = -0,50$  ( $p = 0,048$ ), с содержанием прогестерона 2-й фазы МЦ:  $r_{pb} = -0,74$  ( $p < 0,001$ ). В подгруппе 15–18 лет получены следующие коэффициенты корреляции: с уровнем эстрадиола 1-й фазы МЦ:  $r_{pb} = -0,67$  ( $p < 0,001$ ), прогестерона во 2-й фазе МЦ:  $r_{pb} = -0,85$  ( $p < 0,001$ ).

6. По результатам ROC-анализа высокую диагностическую точность при маточных кровотечениях у девочек в пубертатный период имели следующие показатели гормонального статуса: у девочек 11–14 лет: концентрация эстрадиола в 1-й фазе МЦ  $\leq 0,28$  нмоль/л во всех трех подгруппах (Se 92,3%, Sp 82,7%). В 1-й подгруппе – уровень прогестерона во 2-й фазе МЦ  $\leq 2,55$  нмоль/л (Se 85,0%, Sp 80,4%), во 2-й подгруппе – содержание прогестерона во 2-й фазе МЦ  $\leq 1,10$  нмоль/л (Se 92,3%, Sp 91,7%); у девушек 15–18 лет – концентрация эстрадиола в 1-й фазе МЦ  $\leq 0,35$  нмоль/л во всех трех подгруппах (Se 92,9%, Sp 87,6%), при впервые выявленных и рецидивирующих кровотечениях – уровень прогестерона во 2-й фазе  $\leq 6,70$  нмоль/л (Se 100%, Sp 80,8%).

#### Литература

1. Богданова, Е.А. Гинекология детей и подростков / Е.А. Богданова. – М.: МИА, 2000. – 332 с.

2. Гуркин, Ю.А. Концепция "перинатального следа" в детской гинекологии Ю.А. Гуркин//Современные профилактические, диагностические и терапевтические технологии в клинике детской гинекологии – М., 2000.-С.55.
3. Дедов, И.И. Половое развитие детей: норма и патология / И.И. Дедов, Т.В. Семичева, В.А. Пепшжова. – М., 2002. – С.22-26; 28-34.
4. Казначеев, В.П. Гормональные механизмы влияния медико-социальных факторов на репродуктивную систему у девушек-подростков / В.П. Казначеева, Е.В. Ладунова, В.Г. Селятницкая // Бюллетень Со РАМН. – 2004. – №1 (111). – С.21-26.
5. Коколина, В.Ф. Гинекологическая эндокринология детей и подростков / В.Ф. Коколина//М.: МИА.-2007.-С.154-212.
6. Крымская, М.Л. Значение гипоталамо-гипофизарной системы в патогенезе нарушений менструальной функции / М.Л. Крымская // Гинекология. – 2005. – Т.7. – №5-6. – С.268-269.
7. Кузнецова, М.Н. Ювенильные маточные кровотечения: руководство по эндокринной гинекологии ; под ред. Е.М. Вихляевой / М.Н. Кузнецова. – М.: Мед. информ. Агенство, 2006. – С.274-292.
8. Потин, В.В. Волны гонадотропинов и диагностика гормональной недостаточности яичников /В.В. Потин // Журнал акушерства и женских болезней. – Т.ЛIII, вып. 1. – С.73-76.
9. Руководство по эндокринной гинекологии; под ред. Е.М. Вихляевой. – М.: Мед. информ. агенство, 2006. – 738 с.

## FEATURES OF THE HORMONAL STATUS IN ADOLESCENT GIRLS WITH ABNORMAL UTERINE BLEEDING

**Guzey I. A.**

*Belarusian state medical university, Minsk, Belarus*

**Summary:** The article presents the results of the analysis of hormonal status in adolescent girls with abnormal uterine bleeding (AUB). The identified characteristics associated with the emergence of AUB, including recurrent, the calculated optimal threshold values for the selected indicators that will allow you to extend the scan range with the aim of identifying risk factors of uterine bleeding.

**Keywords:** abnormal uterine bleeding, adolescent girls, hormonal status.

Поступила 16.09.2016 г.

## АНАЛИЗ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЖЕНЩИН С НАСЛЕДСТВЕННЫМИ ТРОМБОФИЛИЯМИ, ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ И ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ

**Курлович И.В., Белуга М.В., Римашевский В.В., Демидова Р.Н., Зубовская Е.Т., Митрошенко И.В., Юркевич Т.Ю., Сержанкова Е.Н.**

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

**Резюме.** С целью установления особенности течения беременности и родов у женщин с наследственными тромбофилиями, определения структуры осложнений беременности и перинатальных исходов у данной категории

пациенток проведен анализ клинического, лабораторного и инструментального обследования 76 пациенток с наследственными тромбофилиями накануне родоразрешения и в послеродовом периоде и их 79 новорожденных детей. При проведении ретроспективного анализа выявлено влияние наличия наследственных тромбофилий у пациенток на течение беременности и родов. У пациенток с наследственными тромбофилиями угрожающий выкидыш диагностирован в 44 (57,9%) случаях, угрожающие преждевременные роды – 32 (42,1%), среднее значение продолжительности гестации составило  $263,2 \pm 21,77$  дней. Проведение антикоагулянтной терапии во время беременности, перед родоразрешением и в послеродовом периоде пациенткам с наследственными тромбофилиями способствует предотвращению тромбоэмболических осложнений, которые по результатам анализа отмечены в единичном случае.

**Ключевые слова:** наследственные тромбофилии, беременность, роды, послеродовый период, новорожденные дети.

**Введение.** В последнее десятилетие пристальное внимание ученых и клиницистов обращено к проблеме наследственной тромбофилии как компоненту цепи патологических процессов, ведущих к осложненному течению беременности. Термином «врожденная (наследственная) тромбофилия» обозначают предрасположенность к тромбозу вследствие генетических дефектов как противосвертывающей (антикоагулянтной и фибринолитической), так и свертывающей системы крови. По данным ряда авторов роль тромбофилии в структуре причин патологии беременности составляет от 40 до 80 % [1-4]. Столь высокая частота выявления тромбофилии позволяет рассматривать ее в качестве важнейшего этиопатогенетического фактора развития осложнений беременности. Среди множества наследственных маркеров тромбофилии, открытых на сегодняшний день, важная роль в структуре ранних репродуктивных потерь и акушерских осложнений показана для мутаций в генах фактора 5 и протромбина, однонуклеотидного полиморфизма (SNP)  $-455G > A$  гена фибриногена (FGB), маркера  $1565T > C$  гена гликопротеина 3а (GP3A), аллельного варианта  $-675 5G > 4G$  гена ингибитора активатора плазминогена 1 типа (PAI-1) и полиморфизма  $C677T$  гена метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР) [2]. Однако необходимо отметить, что результаты исследований, посвященных этой проблеме, зачастую противоречивы, что, возможно, обусловлено этнической неоднородностью и/или клинической гетерогенностью обследуемых групп пациентов, малочисленностью выборок, некорректным подбором контрольной группы, а также этнической специфичностью наследственной предрасположенности к заболеванию. В связи с этим, выявление особенности структуры наследственной предрасположенности в зависимости от различных клинических форм осложненного течения беременности представляет собой научный и практический интерес [3, 5, 6].

Риск развития тромбоза во время беременности у этой категории пациенток существенно возрастает. Результаты научных исследований подтверждают наличие генетической предрасположенности к тромбообразованию – наследственной тромбофилии, что объясняет развитие тромбозов, в том числе и тромбообразование в сосудах маточно-плацентарного кровеносного русла. Однако в то же время, полиморфизм генов, детерминирующих тромбофилии, обнаруживают и у здоровых пациенток, соматический и акушерский анамнез

которых не отягощен [3, 7]. 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 [6–9].

Некоторыми авторами установлено значительное повышение риска мертворождения у носительниц наиболее тяжелых форм тромбофилии (мутации таких генов, как фактора V Лейдена, протромбина, MTHFR 677C/T, наличие комбинированных дефектов или дефицита антитромбина III) [5]. Другие авторы в своем метаанализе также указывают на связь двух и более эпизодов потери беременности с фактом носительства мутации гена фактора V Лейдена [7, 10, 11]. Гомозиготность по полиморфизму гена MTHFR 677T не рассматривается в качестве фактора риска. В других исследованиях авторы не выявили повышения частоты невынашивания беременности во II триместре, гестоза и задержки внутриутробного развития плода у носителей мутации гена фактора V Лейдена [8, 9, 12].

Таким образом, прогнозирование развития, ранняя диагностика и профилактика вышеуказанных осложнений гестации имеют важное медико-социальное значение.

**Материалы и методы исследования.** На основании базы ретроспективных данных сформированной из показателей историй родов форма № 096/у архивного материала РНПЦ «Мать и дитя» за 2013–2015 годы проведен анализ клинического, лабораторного и инструментального обследования 76 пациенток с наследственными тромбофилиями накануне родоразрешения и в послеродовом периоде и их 79 новорожденных детей.

Средний возраст проанализированной группы беременных женщин составил  $30,3 \pm 3,93$  лет, из них 28 (36,8%) возрастные первородящие. Средний возраст начала менархе составил  $13,5 \pm 1,45$  лет.

**Результаты исследования и обсуждение.** В результате проведенного анализа выявлено, что у 75 (98,7%) женщин наследственный анамнез по наследственным тромбофилиям не отягощен, у матери 1 (1,3%) пациентки отмечена наследственная тромбофилия. В 26 (34,2%) случаях у пациенток с наследственными тромбофилиями диагностирована мутация C 677T и/или A1298C в гене MTHFR, в гене V фактора свертывания крови (мутация Лейдена) – у 5 (6,6%) женщин, мутация в гене PAI-1 – в 12 (15,8%) случаях, наличие комбинированных мутаций генов (PAI-1, ген эндотелиальной синтазы окиси азота (eNOS), ген ангиотензинпревращающего фермента (ACE), MTHFR, XIII фактора, дефицит антитромбина III (AT III), дефицит протеина S) отмечено у 11 (14,5%) пациенток и у 2 (2,6%) – дефицит AT III. В 9 (16,7%) случаях имело место гомозиготное носительство, 45 (83,3%) – гетерозиготное.

Результаты анализа паритета беременности у женщин с наследственными тромбофилиями представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика паритета в группе беременных женщин

Характеристика паритета	Клиническая группа пациенток (n=76)	
	n	%
Первобеременные	10	13,2
Повторнобеременные	66	86,8
из них имели:		
– первые роды в анамнезе	35	53,0
– повторные роды в анамнезе	31	47,0
– преждевременные роды	9	13,6
– антенатальная гибель плода	4	6,1
– медицинские аборт, в том числе вакуум аспирация	8	12,1
– прерывание беременности по генетическим и медицинским показаниям	5	7,5
– самопроизвольные аборт, в том числе неразвивающаяся беременность	45	59,2
– внематочная беременность	6	9,1

Примечание – n – абсолютное количество женщин; % – удельный вес в группе

Беременность была первой в 10 (13,2%), повторной (2 и более) – в 66 (86,8%) случаях. В акушерско-гинекологическом анамнезе повторнобеременных женщин первые роды были у 35 (53,0%), повторные – у 31 (47,0%), преждевременные роды – 9 (13,6%), антенатальная гибель плода – 4 (6,1%), медицинские аборт, в том числе вакуум аспирация – 8 (12,1%), прерывание беременности по генетическим/медицинским показаниям – 5 (7,5%), причем у одной пациентки отмечено прерывание в связи с наличием тяжелой формы гестоза и врожденного порока развития (ВПР) плода. Самопроизвольный выкидыш, в том числе неразвивающуюся беременность имели 45 (59,2%) пациенток, внематочную беременность – 6 (9,1%), неудачная попытка экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) – 2 (3,0%). Привычное невынашивание беременности диагностировано у 26 (39,4%) женщин с наследственными тромбофилиями.

Во время течения настоящей беременности такие осложнения как угрожающий выкидыш, диагностирован у 44 (57,9%), угрожающие преждевременные роды – 32 (42,1%) пациенток проведенного ретроспективного анализа. Осложнения, связанные с наличием у пациенток наследственных тромбофилий отмечены в 5 (6,6%) случаях: тромбоз (посттромбофлебитический синдром); флеботромбоз; подострый илеофemorальный флеботромбоз с реканализацией без признаков флотации; распространенный тромбоз церебральных венозных сосудов, сагитального синуса с цефалгическим синдромом и когнитивными нарушениями (поздний восстановительный период), инфаркт мозга (левосторонняя частичная гемианопсия, левосторонний легкий гемипарез, левосторонняя гемипарестезия); 1 случай в анамнезе – последствия инфаркта мозга в правом каротидном бассейне с левосторонней пирамидной недостаточностью (2008 год). ОРВИ перенесли 8 (10,6%) женщин, из них одна аденовирусную инфекцию средней тяжести, острый ринофарингит и обострение хронического трахеита – 4 (5,3%). В единичном случае зарегистрированы следующие осложнения: обострение желчекаменная



болезнь (ЖКБ), гестационного пиелонефрита, хронического гломерулонефрита. Кольпит во время беременности диагностирован в 20 (26,4%) случаях, эндоцервицит/эндоцервикоз – 8 (10,6%).

Срочные роды отмечены у 66 (86,8%) женщин в среднем сроке гестации 38,5±1,01 недель, преждевременные роды произошли у 10 (13,2%) пациенток в сроке гестации 30,3±4,12 недель беременности.

В таблице 2 представлена характеристика акушерской патологии в группе женщин с наследственными тромбофилиями.

Таблица 2 – Характеристика акушерской патологии у пациенток

Характеристика акушерской патологии	Клиническая группа пациенток (n=76)	
	n	%
СЗРП	4	5,3
Крупный плод	2	2,6
Многоводие	6	7,9
Маловодие	6	7,9
Гестоз, отеки беременных	5	6,6
ХФПН	12	15,8
ХВГП	9	11,8
Преждевременное излитие околоплодных вод	13	17,1
Анемия беременных	16	21,1
Первичная слабость родовых сил	1	1,3
ИЦН	17	22,4
ПОНРП	4	5,3
Предлежание плаценты	1	1,3
Антенатальная гибель плода	1	1,3

Истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) была выявлена у 17 (22,4%) женщин, которым была проведена хирургическая коррекция и/или введен акушерский пессарий. Гестоз легкой, средней степени тяжести, отеки беременных отмечены у 6 (7,9%) пациенток. Анемия беременных диагностирована в 16 (21,1%) случаях. Синдром задержки развития плода (СЗРП) 1-2 степени у 4 (5,3%) пациенток, крупный плод – 2 (2,6%). Многоводие отмечено в 6 (7,9%) случаях, маловодие – в 5 (6,6%). Хроническая фетоплацентарная недостаточность (ХФПН) была выявлена у 12 (15,8%) женщин, хроническая внутриутробная гипоксия плода (ХВГП) – 9 (11,8%), причем у 3 пациенток ХВГП обострившаяся в родах неподдающаяся медикаментозной коррекции и в 1 случае – острая внутриутробная гипоксия плода.

Аномалии родовой деятельности в родах: преждевременное излитие околоплодных вод произошло у 13 (17,1%) пациенток, первичная слабость родовых сил – 1 (1,3%), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП) – 4 (5,3%). Центральное предлежание плаценты имело место у 1 (1,3%) женщины. Антенатальная гибель плода произошла в 1 (1,3%) случае в сроке гестации 25 недель (преждевременное излитие околоплодных вод, преждевременная частичная отслойка нормально расположенной плаценты, маточное кровотечение).

Сопутствующая соматическая патология: гестационный сахарный диабет отмечен у 5 (6,6%) пациенток, причем в 2 случаях выявлен во время настоящей

беременности; патология щитовидной железы (АИТ, субклинический гипотиреоз, многоузловой зоб, киста щитовидной железы) – 16 (21,1%), причем в 1 случае субклинический гипотироз на фоне гипоплазии щитовидной железы впервые выявлен; заболевания почек (гломерулонефрит, хронический пиелонефрит, нефроптоз, гидронефроз) – 9 (11,8%); заболевания сердечно-сосудистой системы (МАРС: ТР 1, регургитация на ЛА 1 степени, МАРС: ООО Но ФК НУНАо, ПМК 1 степени, микрокардиодистрофия) – 6 (7,9%); артериальная гипертензия (АГ) 1 – 2 (2,6%); варикозное расширение вен нижних конечностей – 5 (6,6%); антифосфолипидный синдром (АФС) – 5 (6,6%); СДВ по гипертоническому/кардиальному типу – 2 (2,6%); заболевания пищеварительного тракта (хронический гастродуоденит, хронический гастрит, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, ЖКБ, хронический холецистит, синдром Жильбера) – 12 (15,8%); заболевания дыхательных органов (хронический тонзиллит, хронический фарингит, хронический ринофарингит) – 17 (22,4%); миопия (слабой – тяжелой степени) – 20 (26,4%). В единичном случае отмечен саркоидоз (медиастинальная форма), микроаденома гипофиза, гиперандрогения смешанного генеза.

Результаты проведенного ретроспективного анализа историй родов данной группы пациенток указывают на наличие акушерской и экстрагенитальной патологии в 100% случаев.

В таблице 3 представлена характеристика гинекологической патологии в группе женщин с наследственными тромбофилиями.

Таблица 3 – Характеристика гинекологической патологии у пациенток

Гинекологическая патология	Клиническая группа пациенток (n=76)	
	n	%
Эрозия шейки матки	17	22,4
Миома матки	5	6,6
ИППП	12	15,8
СПКЯ	6	7,9
Хронический аднексит	16	21,1
Полип цервикального канала	9	11,8
Эндоцервицит/эндоцервикоз	8	10,6
Кольпит	25	32,9
ВПР внутренних половых органов	4	5,3
Бесплодие	13	17,1

Гинекологическую патологию (эрозия шейки матки, миома матки, инфекции передаваемые половым путем (ИППП), синдром поликистозных яичников (СПКЯ), хронический аднексит, полип цервикального канала, врожденные пороки развития внутренних половых органов, эндоцервицит/эндоцервикоз, кольпит) имели 62 (81,6%) беременные женщины. Бесплодие (первичное и вторичное, от 3 до 10 лет) диагностировано в 12 (17,1%) случаях.

Основными критериями оценки эффективности проведенного лечения являлись исходы беременности и родов для матери и плода. В таблице 4 представлены исходы беременности и родов у беременных женщин с наследственными тромбофилиями.

Таблица 4 – Исходы беременности и родов у пациенток

Оцениваемый показатель	Группа пациенток (n=76)
Продолжительность гестции, дни	263,2±21,77
Срочные роды, n (%)	66 (86,8%)
Преждевременные роды, n (%)	10 (13,2%)
Роды через естественные родовые пути, n (%)	39 (51,4%)
Кесарево сечение, n (%)	37 (48,6%)
Масса новорожденных, г	3009,5±792,50
Оценка по шкале Апгар, баллы:	7,7±0,99
в конце 1 минуты	
в конце 5 минуты	8,2±0,49
Объем кровопотери, мл при:	
– естественных родах	243,8±50,35
– операции кесарево сечение	665,8±134,62

Путем операции кесарево сечение были родоразрешены 37 (48,6%) беременных женщин. Основными показаниями для родоразрешения путем операции кесарево сечение у пациенток являлись следующие: оперированная матка (неполноценность рубца на матке), тазовое и смешанное ягодичное предлежание, ВПР половых органов женщины, множественная миома матки, острая и хроническая внутриматочная гипоксия плода, усугубившаяся в родах, преждевременная частичная отслойка нормально расположенной плаценты, миопия высокой степени (состояние после лазерной коррекции), инфаркт мозга в анамнезе, тяжесть состояния пациенток в связи с имеющейся экстрагенитальной патологией; высокий риск геморрагических осложнений у новорожденного в связи с длительной антикоагулянтной терапией у матери во время беременности. Родоразрешение через естественные родовые пути было проведено у 39 (51,4%) пациенток.

Масса новорожденных при родоразрешении составила 3009,5±792,50 г., длина тела – 49,9±5,51 см. Оценка по шкале Апгар на 1 мин составила 7,7±0,99 и на 5 минуте – 8,2±0,49 баллов (без учета новорожденных с ИВЛ).

Состояние при рождении у 52 (66,6%) новорожденных от матерей с наследственными тромбофилиями, находящихся на длительной антикоагулянтной терапии, было удовлетворительным и им выставлен диагноз «Период адаптации». У 25 (32,1%) детей при рождении диагностирована: врожденная пневмония, неонатальная желтуха, ВУИ, БДУ, асфиксия, РДС, ДН, церебральная ишемия изоиммунизация по АВО системе, незрелый к сроку гестации. В 1 (1,3%) случае новорожденный умер, поставлен патологоанатомический диагноз: массивное кровоизлияние в легкие, ДВС-синдром (множественные кровоизлияния во внутренних органах, микротромбы в сосудах микроциркулярного русла) внутрижелудочковое кровоизлияние 2 степени.

Лабораторно у новорожденных детей от матерей с наследственными тромбофилиями определяли показатели общего анализа крови пуповины, биохимические показатели крови. Показатели общего анализа крови у новорожденных представлены в таблице 5.

Показатели общего анализа крови у новорожденных детей, развивавшихся на фоне длительной антикоагулянтной терапии матерей с наследственными тромбофилиями во время беременности не отличались от нормальных возрастных показателей.

Таблица 5 – Показатели общего анализа крови у новорожденных

Показатель	M±SD
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	5,59±0,81
Гемоглобин, г/л	201,3±32,7
Гематокрит, %	61,1± 8,33
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	25,3 ±7,98
Палочкоядерные нейтрофилы, %	5,7 ±5,68
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	308,6 ±86,78

Биохимические показатели крови у новорожденных представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Биохимические показатели крови в группе новорожденных

Показатель	M±SD
Общий белок, г/л	53,1±5,72
Альбумины, г/л	37,9± 4,41
Глюкоза, ммоль/л	4,1± 1,32
Мочевина, моль/л	3,5 ±1,10
Билирубин, мкмоль/л	39,7 ±38,09

По результатам нейросонографии (НСГ) у 2 новорожденных визуализировалось субэпендимально справа гематома (ПВК 1 степени) справа диаметром 8×4 мм у одного, субэпендимально справа гематома (ПВК 1 степени) справа диаметром 14×7 мм у другого ребенка. У 3 (3,8%) детей диагностирована асимметрия передних рогов боковых желудочков; в одном случае выявлена асимметрия передних рогов боковых желудочков без расширения, в 2 случаях асимметрия передних рогов с расширением правого желудочка и кисты с обеих сторон. Кисты Д и/или S сосудистого сплетения, перивентрикулярные и субэпендимальные кисты отмечены у 7 (8,9%) новорожденных. У 44 (56,4%) новорожденных определена незрелость, перивентрикулярный отек головного мозга, что не является признаком заболевания. Отсутствие патологии по результатам НСГ отмечено у 20 (25,6%) младенцев.

Клинически у 3 (3,8%) новорожденных детей на фоне длительной антикоагулянтной терапии матерей с наследственными тромбофилиями при рождении выявлены внутрочерепные кровоизлияния нетравматического генеза.

В раннем неонатальном периоде здоровыми были 52 (66,6%) проанализированных новорожденных. На второй этап выхаживания переведено 25 (32,1%) детей: ИОН -8, ПОН – 9, АРСПИТР – 9.

Проведено углубленное исследование гемостаза при поступлении пациенток с наследственными тромбофилиями, накануне родоразрешения и в послеродовом периоде, длительно находившихся на антикоагулянтной терапии во время беременности. Результаты представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Средние показатели гемостазиограмм пациенток с диагнозом наследственная тромбофилия

Параметры	Значение
АЧТВ, с	27,1±0,6
ПВ, с	13,1±0,16
ПТК, %	122,6±4,2
МНО	0,91±0,01
ТВ, с	15,2±0,219
Фб, г/л	5,9±0,2
Д-димер, нг/мл	1217,0±242,8
АТ III, %	56,5

В результате исследования гемостаза выявлено значимое отличие показателей у беременных женщин с диагнозом «Наследственная тромбофилия» от нормативных показателей беременных женщин.

Беременным женщинам проводилась антикоагулянтная терапия на протяжении не менее 9,6±7,12 суток перед родоразрешением и 6,8±3,15 суток в послеродовом периоде лекарственным средством – дальтепарин. Распределение беременных по длительности получения антикоагулянтной терапии приведено в таблице 8.

Таблица 8 – Распределение беременных по длительности получения антикоагулянтной терапии (n=76)

Длительность применения, нед.	n	%
4	7	9,2
4–8	19	25,0
8–12	15	19,7
13–35	33	43,4
На протяжении всей беременности	2	2,6

Дозы дальтепарина, которые беременные женщины получали до родоразрешения, представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Дозы дальтепарина, которые беременные женщины получали до родоразрешения

Суточная доза дальтепарина, МЕ	n	%
2500	30	39,5
5000	27	35,5
10000	17	22,4
12500	2	2,6

Количество койко-дней проведенных пациентками до родоразрешения в отделениях Центра в среднем составило 16,6±6,80 суток, послеродовой период в среднем составил 7,9±2,69 суток.

Осложнения в послеродовом периоде отмечены в 24 (31,6%) случаях: вторичная постгеморрагическая анемия – 19 (23,7%); гематометра -2 (2,6%); субинволюция матки – 2 (2,6%), причем в 1 случае с кровотечением в позднем послеоперационном периоде; субапоневротическая гематома – 1 (1,3%).

**Заключение.** Таким образом, при проведении ретроспективного анализа выявлено влияние наличия наследственных тромбофилий у пациенток на течение беременности и родов. У пациенток с наследственными тромбофилиями угрожающий выкидыш диагностирован у 44 (57,9%), угрожающие преждевременные роды – 32 (42,1%). Среднее значение продолжительности гестции, у женщин с наследственными тромбофилиями составило  $263,2 \pm 21,77$  дней. Отмечено наличие акушерской и экстрагенитальной патологии в 100% случаев у данной категории пациенток.

В результате исследования гемостаза выявлено значимое отличие показателей у беременных женщин с диагнозом «Наследственная тромбофилия» от нормативных показателей беременных женщин.

Среднее значение объема кровопотери при родоразрешении через естественные родовые пути составило  $243,8 \pm 50,35$  мл, при операции кесарево сечение  $665,8 \pm 134,62$  мл, что определяло наличие вторичной постгеморрагической анемии у 19 (23,7%) родильниц. Клинически у 3 (3,8%) новорожденных детей на фоне длительной антикоагулянтной терапии матерей с наследственными тромбофилиями при рождении выявлены внутрискелетные кровоизлияния нетравматического генеза.

Проведение антикоагулянтной терапии во время беременности, перед родоразрешением и в послеродовом периоде пациенткам с наследственными тромбофилиями способствует предотвращению тромбозомболических осложнений, которые по результатам анализа отмечены в единичном случае.

#### **Литература**

1. Макацария, А.Д. Антифосфолипидный синдром, генетические тромбофилии в патогенезе основных форм акушерской патологии / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе // Русский медицинский журнал. – 2006. – Т. 5. – С. 2–10.
2. 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.
3. 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.
4. Макацария, А.Д. Тромбозы и тромбозомболии в акушерско-гинекологической клинике: молекулярно-генетические механизмы и стратегия профилактики тромбозомболических осложнений / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе, С. В. Акиншина. – М.: ООО Медицинское информационное агентство, 2007. – 1064 с.
5. Николаева, А. Е. Наследственная тромбофилия (фактор V Лейден) и привычное невынашивание беременности (случай из практики) / А. Е. Николаева, Ф. Р. Кутуева, Л. П. Папаян // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2010. – № 2 (42). – С. 72-76.
6. Джобав, Э.М. Роль молекулярных и генетических факторов тромбофилии в генезе неразвивающейся беременности и начавшегося выкидыша / Автореферат// Российский государственный медицинский университет. – 2005. Библиограф: 28 с.
7. Hereditary deficiency of protein C or protein S confers increased risk of arterial thromboembolic events at a young age: Results from a large family cohort study. / Mahmoodi B.K. [et al.] // Circulation. – 2008. – 118 p.
8. Доброхотова, Ю.Э. Роль гемостазиологических нарушений в генезе невынашивания беременности (обзор литературы) текст / Ю.Э. Доброхотова [и др.] // Проблемы репродукции. 2004. – №2. – С.52–57.

9. 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.

10. 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.

11. 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.

12. Особенности аллельного полиморфизма генов, ассоциированных с повышенным тромбообразованием, у беременных с синдромом потери плода / Николаева А.Е. [и др.] // Педиатр – Том 6, № 1 – 2015.

## ANALYSIS OF PREGNANCY AND PERINATAL OUTCOMES IN WOMEN WITH HEREDITARY THROMBOPHILIA

I.V. Kurlovich, M.V. Beluga, V.V. Rimasheyski, R.N. Demidova,  
E.T. Zubovskaya, I.V. Mitroshenko, T.Y. Yurkevich, E.N. Serzhankova  
*RSPC "Mother and Child", Belarus*

**Summary:** The aim of the study was to establish the course of pregnancy and delivery in 76 women with hereditary thrombophilia and to determining the structure of complications of pregnancy and perinatal outcomes.

The use of anticoagulant therapy during pregnancy, before delivery and postpartum in patients with hereditary thrombophilia contributes to the prevention of thromboembolic complications.

**Keywords:** inherited thrombophilia, pregnancy, delivery, postpartum period, newborn.

Поступила 31.08.2016 г.

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ АНТИАГРЕГАНТНОЙ И АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ТРОМБОФИЛИЯМИ

Курлович И.В., Белуга М.В., Zubovskaya E.T., Юркевич Т.Ю., Демидова Р.Н.,  
Митрошенко И.В., Вильчук В.К.

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

**Резюме.** Проведено исследование агрегационной функции тромбоцитов у 38 беременных женщин с тромбофилиями. Оценены показатели агрегационной функции тромбоцитов с индукторами аденозиндифосфата, адреналином и коллагеном до и после приема антиагрегантной терапии и профилактического применения низкомолекулярных гепаринов. Наиболее эффективным оказалось исследование показателей агрегатограммы через 14 дней. Максимальная степень агрегации была снижена до 20–25%. Более значительное ослабление

агрегационной функции тромбоцитов может способствовать развитию геморрагического синдрома.

**Ключевые слова:** беременность, антиагреганты, агрегация тромбоцитов.

**Введение.** В настоящее время описано более 100 факторов тромбогенного риска и состояний, относящихся к тромбофилиям, способствующих развитию сосудистых осложнений. Большинство из них генетически детерминировано [1]. Термин «тромбофилия» и «повышенная свертываемость крови» часто используют как синонимы. Однако «повышенная свертываемость крови» или «гиперкоагуляционный синдром» – это лабораторный признак, который может провоцироваться воспалением, хирургическим вмешательством, травмами, лекарственными препаратами и др. «Гиперкоагуляционный синдром» может перейти в гипокоагуляционное состояние при наличии волчаночного антикоагулянта, характерного для АФС или назначении гепаринов [2]. К лабораторным признакам, предрасполагающим к тромбозу, относится повышенная активация тромбоцитов, которую можно выявить при исследовании их функциональной активности [3]. Тромбоцитам принадлежит ведущая роль в поддержании нормальной структуры и функции эндотелиальных клеток в сосудистом русле.

Беременные женщины, особенно с тромботическим анамнезом, имеют повышенный риск тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии и ее ветвей, а также риск преэклампсии, выкидыша или рождения мертвого ребенка из-за образования тромбов в плаценте, пуповине или сосудах плода [4, 5]. Вынашивание беременности само по себе ассоциируется с прогрессирующей во времени тромбогенностью. Значимость склонности к тромбообразованию, развитию тромбозов артериального или венозного русла для беременных указывает не только на совершенствование методов диагностики и лечения, но и на профилактику, прежде всего предупреждение сосудистых осложнений и мониторинг влияния препаратов.

В настоящее время для профилактики и купирования тромбозов в артериальном, венозном или микроциркуляторном русле применяются антиагреганты, которые изменяют функциональную активность тромбоцитов, подавляя их агрегационную способность. Антиагреганты используются как самостоятельно, так и в дополнение к антикоагулянтной терапии.

Наиболее часто применяемым антиагрегантом в профилактических целях тромбообразования является ацетилсалициловая кислота (АСК или аспирин), она также входит в состав таких препаратов, как кардиомагнил, полокард и др.

Ацетилсалициловая кислота ингибирует циклооксигеназу-1 – ключевой фермент синтеза тромбоксана  $A_2$ , который способствует спазму сосудов и агрегации тромбоцитов. Этот эффект сохраняется на протяжении всей жизни тромбоцитов (6–8 суток). Ацетилсалициловая кислота оказывает и ряд других эффектов: влияет на образование фибрина и фибринолиз через активатор плазминогена, на синтез витамина К, угнетает активность NO-синтетазы, обладает анальгетическим эффектом и др.

Другой группой препаратов, угнетающих АДФ-зависимый путь агрегации тромбоцитов, являются ингибиторы рецепторов аденозиндифосфата. В эту группу входят плавикс (клопидогрел), тиклопидин и др. Их действие медленнее, чем аспирина.



Третья группа препаратов – блокаторы гликопротеиновых рецепторов IIb-IIIa, они нарушают связь тромбоцитов с молекулой фибриногена. Сюда относятся дипиридамол (курантил), пентоксифиллин (трентал) и др.

Кроме перечисленных антиагрегантов, агрегационную функцию тромбоцитов ингибируют многие лекарственные препараты: нестероидные противовоспалительные препараты (индометацин, ибупрофен, диклофенак, парацетамол), антибиотики (пенициллины, цефалоспорины), психотропные препараты (фенотиазиды и др.).

Базисные тесты коагулограммы – активированное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), а также тромбиновое время (ТВ) не изменяются при приеме антиагрегантов. Они являются неинформативными для оценки чувствительности и эффективности аспирина, плавикса, тиклопидина и др. Лабораторными тестами контроля антиагрегантов являются показатели агрегационной функции тромбоцитов, позволяющие оценить эффекты антиагрегантных лекарственных средств, как при добавлении к тромбоцитам *in vitro*, так и после приема пациентами. В качестве стандартных тестов для оценки эффективности и/или безопасности антиагрегантного лечения агрегатограмма некоторыми авторами [6] не признана из-за низкого уровня стандартизации. Однако известно, что длительное применение ацетилсалициловой кислоты способствует геморрагическим осложнениям (кожные, желудочные, бронхиальные, почечные и другие геморрагии).

Существует много соединений, способствующих агрегации тромбоцитов и применяемых в клинической практике для оценки их агрегационной функции: аденозиндифосфорная кислота (АДФ), адреналин, норадреналин, коллаген, арахидоновая кислота, серотонин, тромбин, тромбоксан, ристомидин и др. Для ответа на главные диагностические вопросы достаточно использовать АДФ, адреналин, коллаген, для диагностики отдельных форм болезни Виллебранда – ристомидин.

**Материалы и методы исследования.** Проведено исследование агрегационной функции тромбоцитов у 38 беременных женщин с тромбофилиями (АФС, дефицит антитромбина III, дефицит протеинов С и S, гипергомоцистеинемия и др.).

Авторами [7, 8] установлено, что в основе агрегации тромбоцитов лежит взаимодействие рецепторных мест их мембранного комплекса, GPIIb-IIIa, Ia-IIa, P2Y12 с молекулами фибриногена – плазменного или тромбоцитарного, секретлируемого из альфа-гранул тромбоцитов. Важнейшую роль в активации процесса свертывания крови играет эндотелий и субэндотелиальные структуры, содержащие разные типы коллагена, протеогликаны, гликозаминогликаны, фактор Виллебранда и др. Субэндотелий является стимулятором адгезии и агрегации тромбоцитов, а субстратом для адгезии и активации тромбоцитов – коллаген, который воздействует непосредственно на тромбоцитарные рецепторы (Ia-IIa).

Внедрение в клиническую практику метода тромбоцитарной агрегатометрии с графической регистрацией позволило выделить две фазы этого процесса: первичную агрегацию клеток, которая является непосредственным результатом воздействия на плазматическую мембрану тромбоцитов внешних стимулов (индукторов агрегации), добавляемых *in vitro* к цитратной богатой тромбоцитами плазме и вторичную агрегацию, которая осуществляется вслед за первичной и

опосредована высвобождением эндогенных индукторов агрегации из тромбоцитов.

Оценка агрегационной функции тромбоцитов выполнялась с помощью отечественного агрегометра AP 2110 (ЗАО СОЛАР, Беларусь). На данном приборе запись агрегации тромбоцитов проводилась в течение 10 минут. В качестве индукторов агрегации применяли растворы АДФ в конечной концентрации 0,5 и 1,5 (при необходимости 2,5–5,0 мкмоль/л), адреналина 5,0 мкмоль/л, коллагена 20 мкмоль/л.

**Результаты исследования и обсуждение.** Основными параметрами оценки агрегационной функции тромбоцитов принимали интенсивность первичной, вторичной (максимальной) степени агрегации тромбоцитов (%), скорость агрегации (%/мин), время агрегации (мин), продолжительность латентного периода (мин). Агрегационная кривая тромбоцитов соответственно может быть обратимой, двухфазной (двухволновой) и необратимой, что зависит от индуктора агрегации, его концентрации или состояния тромбоцитов на фоне приема антиагрегантов.

У здоровых лиц на индуктор АДФ минимальной концентрации 0,5 мкмоль/л (слабый стимул) отмечается однофазная обратимая агрегация. После достижения максимальной агрегации через 1,1–1,7 мин наблюдается снижение агрегационной кривой в результате распада агрегатов пластинок (деагрегация), что характеризует обратимую агрегацию. Типичным для гиперактивности тромбоцитов является наличие необратимой или двухфазной агрегации в ответ на действие слабых индукторов, что может свидетельствовать о нарушении микроциркуляции, при этом вторая волна агрегации по степени агрегации превышает первичную. В случаях передозировки аспирина либо приема плавикса, тиклопидина агрегация тромбоцитов резко снижена.

При исследовании агрегатограмм на индуктор АДФ субпороговой концентрации (1,5 мкмоль/л) процесс агрегации характеризуется двумя кривыми (волнами) – двухфазная агрегация тромбоцитов. Первая волна агрегации связана непосредственно с добавлением индуктора к тромбоцитам, а вторая волна – с реакцией высвобождения из гранул тромбоцитов активных соединений, прежде всего АДФ. Агрегация тромбоцитов обычно необратимая, тромбоцитарные агрегаты стойкие и деагрегация отсутствует. При применении более сильного индуктора (2,5–5,0 мкмоль/л) отмечается двухфазная кривая либо однофазная агрегация, отличающаяся от субпороговой концентрации АДФ большей скоростью и более высокой степенью агрегации и отсутствием lag – фазы (места перехода первой волны во вторую).

Адреналиновая агрегация в зависимости от концентрации индуктора вызывает обратимую либо необратимую двухволновую агрегацию. Концентрация адреналина 2,5–5,0 мкмоль/л у здоровых лиц вызывает двухфазную необратимую агрегацию тромбоцитов. После внесения адреналина в богатую тромбоцитами цитратную плазму, наблюдается первичная агрегация, затем характерная lag-фаза (латентный период), продолжающийся 1,0–1,5 мин, за которым следует вторичная необратимая агрегация с максимальной степенью агрегации в пределах 55–75%. Укорочение латентного периода агрегации характерно для гиперактивности клеток. В патологических условиях (выраженный стресс), когда уровень катехоламинов в плазме крови значительно повышается, может развиваться внутрисосудистая агрегация тромбоцитов. Удлинение (2 мин и более)

латентного периода свидетельствует о гипофункции тромбоцитов, замедлении агрегации, часто сочетающейся с уменьшением степени (максимальной) агрегации. Прием антиагрегантов сопровождается нарушением формирования второй волны агрегации. При тромбоцитопатиях (нарушение пула хранения, дефекты активности тромбоксансинтетазы, аномалия фосфолипазы A<sub>2</sub> в тромбоцитах и др.) агрегация тромбоцитов снижена.

Агрегация тромбоцитов с коллагеном характеризует антитромботическую активность эндотелия сосудов, его способность к синтезу естественных антикоагулянтов, тканевых активаторов плазминогена и высвобождение их в кровотоки. Повреждение эндотелиальных и субэндотелиальных структур сосудов, обнажение коллагеновых волокон, способствующих адгезии и агрегации тромбоцитов, может указывать на нарушение гемостаза на микроциркуляторном уровне. Коллаген обычно вызывает необратимую однофазную агрегацию с характерным начальным латентным периодом, который зависит также от разных типов коллагена. При дефектах рецепторов коллагена (Ia-IIa или GPV), тромбастениях отмечается значительное снижение агрегации тромбоцитов с коллагеном.

В таблице 1 приведены результаты агрегации тромбоцитов у женщин с физиологически протекающей беременностью.

Таблица 1 – Показатели агрегатограммы у женщин с физиологически протекающей беременностью

Показатели агрегатограммы	Индукторы агрегации				
	Концентрация, мкмоль/л				
	АДФ		Адреналин		Коллаген
	0,5	1,5	2,5	5,0	20,0
Скорость агрегации, %/мин	13–23	26–43	28–46	8–21	0,2–9,0
Степень агрегации, %	13–26	53–64	56–74	54–76	46–78
Время агрегации, мин	1,1–1,7	6–9	7–9	8–10	5–9,5

Для контроля антиагрегантной терапии и обеспечения адекватной дозы антиагрегантов следует проводить агрегатометрию в динамике – до приема препаратов и через 14–15 дней после приема антиагрегантов. При адекватной терапии максимальная агрегация тромбоцитов снижается до 20–25%. Более значительное ослабление агрегационной функции тромбоцитов может вызвать геморрагический синдром.

В таблице 2 приведены результаты агрегации тромбоцитов у беременных женщин с тромбофилиями в динамике применения дипиридамола внутрь по 25 мг 3 раза в день 2 недели.

Таблица 2 – Степень агрегации тромбоцитов (%) у беременных женщин с тромбофилиями в динамике применения дипиридамола

Индукторы агрегации	До приема препарата	Через 2 недели
АДФ 1,5 мкмоль/л	85,6±9,23%	24,5±3,47%
Адреналин 5,0 мкмоль/л	78,3±6,85%	18,4±2,03%
Коллаген	88,3±8,82%	50,0±14,2%

Под влиянием приема препарата интенсивность дезагрегации на индуктор АДФ 1,5 мкмоль/л усиливается, что отражается на снижении либо отсутствии вторичной агрегации и укорочении времени агрегации в 1–2 раза в сравнении с нормой.

По данным авторов [9, 10] первичная либо вторичная аспиринорезистентность встречается у 40% современной популяции. К настоящему времени установлены множественные генетические изменения структуры гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов. Целый ряд тромбофилий обусловлен изолированным повышением адгезивно-агрегационной активности тромбоцитов, вызванных мутацией гликопротеина IIb-IIIa. Предполагается также наличие наследственного риска проагрегантной активности аспирина (до 20% пациентов).

При обнаружении предикторов повышенной адгезивности и агрегации тромбоцитов у лиц, принимающих аспирин, целесообразно использовать другие антиагреганты (плавикс и/или дипиридамо́л). Плавикс подавляет не только АДФ-агрегацию тромбоцитов, но и адреналин- и коллаген-индуцированную агрегационную функцию клеток.

Агрегатограмма с адреналиновым индуктором (5,0 мкмоль/л) у пациентов под влиянием приема аспирина характеризуется сохранением первичной агрегации и отсутствием вторичной за счет преобладания дезагрегации, время агрегации обычно сохраняется в пределах нормы. Нередко наблюдается удлинение латентного периода в 2,0–2,5 раза в сравнении нормальными величинами. Высокая необратимая агрегация с совпадением первичной и вторичной волн агрегации за счет ускорения реакции высвобождения активных веществ из клеток свидетельствует о гиперактивности тромбоцитов.

Агрегационная функция тромбоцитов изменяется при применении фракционированных (низкомолекулярных) гепаринов (НМГ), варфарина и аналогичных препаратов. Низкомолекулярные гепарины в профилактических дозах вызывают умеренное снижение интенсивности АДФ-, адреналин- и реже коллаген-агрегации тромбоцитов. У беременных женщин, получающих дальтепарин (5000 МЕ в сутки), характерным признаком является угнетение вторичной агрегации тромбоцитов на адреналин и удлинение латентного периода, угнетение вторичной агрегации на АДФ в концентрации 1,5 мкмоль/л, при этом отмечается укорочение времени агрегации тромбоцитов в 2–3 раза. Низкомолекулярные гепарины в профилактической дозе обычно не снижают степень коллагеновой агрегации тромбоцитов. Сохранение высокой степени агрегации тромбоцитов на коллаген может свидетельствовать о нарушении гемостаза на микроциркуляторном уровне и риске развития тромботических осложнений. Профилактическое применение НМГ во время беременности у пациенток с тромбофилиями поддерживает систему гемостаза в режиме нормокоагуляции, снижает риск развития тромбозов и тромбозмболий. Исследование агрегационной способности тромбоцитов с индукторами – адреналином, АДФ и коллагеном в динамике можно рекомендовать как контроль терапевтического и профилактического воздействия НМГ.

### **Выводы:**

1. Для интегральной оценки агрегационной функции тромбоцитов рекомендуется использовать индукторы АДФ (0,5, 1,5, 2,5 мкмоль/л), адреналин (5,0 мкмоль/л) и коллаген (20,0 мкмоль/л).

2. Качественная оценка агрегатограммы позволяет диагностировать гипер- или гипореактивность тромбоцитов, а также предположить причины их возникновения.

3. Повышенная агрегационная функция тромбоцитов свидетельствует о сохранении нарушений микроциркуляторного звена гемостаза и возможности развития тромбоэмболических осложнений.

4. Снижение максимальной агрегации тромбоцитов на 20-25% от начального уровня приема антиагрегантов свидетельствует о сохранении первичного (клеточного) гемостаза в пределах гемостатического потенциала.

5. Выраженное угнетение агрегационной функции тромбоцитов под влиянием приема антиагрегантов, особенно ацетилсалициловой кислоты, может способствовать проявлению геморрагических осложнений.

### **Литература**

1. Современные методы распознавания тромботической готовности / А.П. Момонт [и др.]; под общ. ред. А.П. Момонт. – Барнаул, 2011. – 138 с.

2. Момонт, А.П. Проблема тромбофилии в клинической практике / А.П. Момонт // Росс. Журнал. – 2015. – №1. – С. 36–48.

3. Клинико-лабораторная диагностика нарушений функции тромбоцитов / С.А. Васильев [и др.]; под общ. ред. С.А. Васильева. – Москва, 2013. – 76 с.

4. Пересада, О.А. Современная концепция невынашивания беременности: этиопатогенез, диагностика, профилактика и лечение / О.А. Пересада, И.Л. Дусь, А.М. Камлюк; под общ. ред. О.А. Переседы. – Минск, 2012. – 66 с.

5. Курлович, И.В. Ведение беременности и родоразрешение женщин с тромбозом глубоких вен и тромбозом легочной артерии: автореф. Дисс. канд. мед. наук: 14.01.01 / И.В. Курлович; Изд. центр БГУ – Минск, 2011. – 23 с.

6. Cattaneo, M Resistance to antiplatelet drugs: molecular mechanisms and laboratory detection/ M. Cattaneo // J.Thromb.Haemost. – 2007.–Vol.5 (suppl. 1).– P 230–237.

7. Шитикова, А.С. Тромбоцитарный гемостаз / А.С. Шитикова. – Санкт-Петербург, 2000. – 221 с.

8. Кузник, Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии / Б.И. Кузник. – Чита, 2010. – 832 с.

9. Момот, А.П. Тромбопрофилактика энкоксипариномадабигатраном после эндопротезирования тазобедренного сустава / А.П. Момот, И.В. Меркулов, Е.В. Григорьева, М.Ю. Панов // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2011. – № 2. – С. 78–81.

10. Кудинова, Е.Г. Предикторы риска тромботических и акушерских осложнений у беременных с мезенхимальной дисплазией / Е.Г. Кудинова, И.В. Лыдина, И.А. Тараненко, В.А. Елькомов, А.П. Момот // Проблемы клинической медицины. – 2011. – №1–4 (26–29). – С. 82–87.

## ASSESSMENT OF EFFECTIVENESS AND SAFETY OF ANTIPLATELET THERAPY AND ANTICOAGULANT THERAPY AT PREGNANT WOMEN WITH THROMBOPHILIAS

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

*Republic scientific Practical Centre «Mother and Child», Minsk, Belarus*

**Summary.** The research of platelet aggregation at 38 pregnant women with thrombophilias is conducted. Indexes of aggregation function of platelets with ADF inductors, an adrenaline and a collagen before reception of antiplatelet therapy and preventive application of low-molecular heparins are estimated. The research of indexes of an agregatogramma in 14 days was the most efficient. The maximal extent of aggregation was lowered to 20-25%. More considerable weakening of aggregation function of platelets can promote development of a hemorrhagic syndrome.

**Keywords:** antiplatelet agents, platelete aggregation, pregnancy.

Поступила 31.08.2016 г.

## СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ РАННИХ СРОКОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Курлович И.В., Вильчук К.У., Белуга М.В., Зубовская Е.Т.,  
Митрошенко И.В., Юркевич Т.Ю., Демидова Р.Н., Виктор С.А.  
*ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», г. Минск,  
Республика Беларусь*

**Резюме.** Репродуктивные потери беременности (невынашивание беременности, самопроизвольный выкидыш, неразвивающаяся беременность, антенатальная гибель плода), по-прежнему, остаются актуальной проблемой современного акушерства и перинатологии. Большинство авторов придерживается многофакторной этиологии и генеза (иммунологические, инфекционные, гормональные, генетические, и др. факторы), приводящих к комплексу метаболических нарушений, обуславливающих невынашивание беременности. Процесс неспецифического воспаления, возникающий на инвазию трофобласта в ранние сроки беременности в ответ на метаболические нарушения, приводит к дисбалансу механизмов иммунорегуляции и срыву, чаще всего, адаптивного иммунитета беременной женщины. Неблагоприятный исход предыдущей беременности отражается на репродуктивном здоровье женщины и способности к последующему вынашиванию здорового ребенка.

Изучение особенностей иммунной системы и выявление нарушений основных звеньев иммунитета у беременной женщины позволит углубленно изучить проблему невынашивания беременности и определить факторы риска репродуктивных потерь на ранних сроках гестации.

**Ключевые слова:** беременность, привычное невынашивание, репродуктивные потери, иммунная система.

В решении проблемы демографической безопасности охрана репродуктивного здоровья населения в Республике Беларусь является одной из самых важных задач здравоохранения. Репродуктивные потери (невынашивание беременности, неразвивающаяся беременность, антенатальная гибель плода), по-прежнему, остаются актуальной проблемой современного акушерства и перинатологии [1].

Оздоровление женского населения в Республике Беларусь проводится постоянно, однако спонтанное преждевременное прерывание беременности не имеет тенденции к снижению и составляет по данным литературы 20% всех беременностей (15% – самопроизвольные выкидыши и 5% – преждевременные роды) [2]. В 2015 г. удельный вес преждевременных родов в нашей стране составлял 3,9%. Трудность проблемы состоит еще и в том, что не всегда рассматриваются все причины невынашивания беременности.

Понятие невынашивание беременности ранних сроков включает в себя самопроизвольное прерывание беременности в сроки от зачатия до 12 недель и в структуре невынашивания по некоторым данным доходит до 80%. Привычный выкидыш (привычное невынашивание беременности) – самопроизвольное прерывание беременности два и более раз подряд, составляет 2–5% от всех беременностей [3]. Риск повторного выкидыша после двух имевших место выкидышей составляет 24%, после трех – 30%, четырех – 40%.

Прерывание беременности чаще всего происходит примерно на одном и том же сроке, что свидетельствует о причине в состоянии здоровья женщины, ей показано полное обследование и лечение выявленной патологии. Однако привычное невынашивание беременности относится к разряду такой патологии, когда результаты лечения могут быть трудно предсказуемы. Критическими сроками для выкидыша в первом триместре являются 6–8 недели и 10–12 недели беременности. Причины невынашивания беременности остаются неустановленными у каждой третьей женщины [4].

Патогенез невынашивания беременности на сегодняшний день свидетельствует о ведущей роли иммуно-гормональных взаимоотношений между матерью и плодом, которые формируются на ранних сроках беременности и решают ее исход. Выяснение причин привычной потери беременности является чрезвычайно важным, так как, зная причину и понимая патогенез прерывания беременности, можно более успешно проводить патогенетическое лечение, иначе оно становится симптоматическим и часто неэффективным [5]. Ведение беременных с угрозой прерывания беременности независимо от того, спорадический это выкидыш или привычный, определяется точностью клинической ситуации. Каждая прервавшаяся беременность наносит женщине не только психологическую травму, но и отрицательным образом сказывается на состоянии репродуктивной системы в целом, за счет последствий самого прерывания беременности, а также проведения инвазивных процедур [6]. Среди женщин, страдающих привычным невынашиванием беременности, повышен риск развития внематочной беременности, поэтому с первых же недель беременности необходимо проведение тщательного клинического, лабораторного и ультразвукового мониторинга.

В настоящее время нет исчерпывающей классификации причин невынашивания беременности. Вероятно, это обусловлено тем, что трудно свести в единую систему все многообразие причин, ведущих к прерыванию беременности. Самопроизвольный выкидыш часто является следствием не одной, а нескольких причин, действующих одновременно. Немаловажную роль играют социально-биологические факторы невынашивания беременности, они многообразны и включают ухудшение экологической среды, неблагоприятные условия труда и быта, дефицит питания, возраст матери и др. [7].

Принято различать ряд факторов невынашивания беременности [8]:

1. Генетические факторы. По данным литературы более 50% случаев самопроизвольного прерывания беременности обусловлено хромосомными аномалиями [9]. При цитогенетическом исследовании самопроизвольных выкидышей в первые 6–7 недель беременности аномальный кариотип имеют 60–70% абортусов, в 12–17 недель – 20–25%, 17–28 недель – только 2–7%. Следует рекомендовать проведение кариотипирования после любого прерывания беременности [10] и продолжать дальнейший поиск причины невынашивания при выявлении нормального кариотипа.

2. Эндокринные факторы. По данным литературы на долю эндокринных нарушений в структуре причин невынашивания беременности приходится от 30% до 78%. Наиболее значимыми из них являются: гиперандрогения, недостаточность лютеиновой фазы, дисфункция щитовидной железы, сахарный диабет, метаболический синдром с выраженными нарушениями обменных процессов [11]. Независимо от генеза эндокринная патология, в конечном счете, реализуется вследствие структурно-функциональной недостаточности желтого тела яичников, при этом возникает состояние гипопрогестеронемии, которое обуславливает незавершенную гравидарную трансформацию эндометрия. Однако решающее значение имеет не столь абсолютное содержание стероидных гормонов и морфологическая структура эндометрия, а количество функционально полноценных рецепторов стероидных гормонов в ткани эндометрия [12].

3. Инфекционные факторы. По данным литературы около 50 % пациенток с неразвивающейся беременностью имеют смешанную вирусно-бактериальную флору. Хронический эндометрит сопутствует каждой 4-й беременности, и выявляется не менее чем в 60% случаев при повторных выкидышах. Согласно резолюции Всемирного конгресса FIGO2006 года, «...каждый случай неразвивающейся беременности следует считать ассоциированным с хроническим эндометритом (на уровне, как причины, так и неизбежного следствия)». Персистенция в эндометрии условно патогенных микроорганизмов и вирусов приводит к активации иммунной системы, повышенному синтезу провоспалительных цитокинов, активации протромбиназы. Это обуславливает тромбозы, инфаркты и отслойку трофобласта в I триместре беременности [13].

4. Тромбофилические факторы. Большой удельный вес в структуре невынашивания беременности занимают нарушения в системе гемостаза. Известно, что состояние системы гемостаза определяет благоприятное течение, и исход беременности для матери и плода. Исследования авторов в последние 10 лет указывают на большую роль тромбофилических осложнений в привычном невынашивании беременности. Отдельно выделяют тромбофилии, прежде всего наследственного генеза. Основными наследственными тромбофилиями,



вызывающими повышение свёртываемости крови и риска тромбобразования у беременных, являются недостаточная активность антитромбина III, недостаточная активность протеина С и протеина S, мутация Лейдена фактора V, мутация гена протромбина, гипергомоцистеинемия и др. [14]. Беременность, отягощенная угрозой самопроизвольного выкидыша из-за нарушения в системе гемостаза, в 41,7% случаев осложняется плацентарной недостаточностью, в 29,2% случаев – гестозом [15].

5. Маточные факторы. По данным литературы частота анатомических аномалий у пациенток с невынашиванием составляет 10–16%. Маточные факторы невынашивания беременности включают в себя истмико-цервикальную недостаточность (ИЦН), нарушение механизма трансформации эндометрия функционального и органического генеза, патологию рецепторного аппарата, пороки развития, опухоли матки, внутриматочные синехии, генитальный инфантилизм. В структуре невынашивания во 2 триместре беременности на долю ИЦН приходится до 40% случаев. Механизм прерывания беременности при ИЦН, вне зависимости от ее характера, связан с укорочением и размягчением шейки матки, зиянием внутреннего зева и цервикального канала, в результате чего плодное яйцо не имеет опоры в нижнем сегменте матки. При повышении внутриматочного давления по мере развития беременности плодные оболочки выпячиваются в расширенный цервикальный канал, инфицируются и вскрываются.

6. Иммунологические факторы (аутоиммунные, аллоиммунные). По данным ряда авторов это самый значимый фактор невынашивания беременности. Практически 80% привычных выкидышей связано с нарушениями иммунного генеза [16, 17].

Среди иммунологических факторов невынашивания беременности выделяют следующие.

Аутоиммунные нарушения: образование аутоантител к эстрогенам, прогестерону, ХГЧ; аутоантитела к собственным фосфолипидам – кардиолипину, фосфатидилэтаноламину, фосфатидилглицеролу, фосфатидилинозитолу, фосфатидиловой кислоте, антиспермальные антитела, антитела к тиреоглобулину, к тиреоидной пероксидазе, антинуклеарные и антигистоновые антитела. При аутоиммунных нарушениях мишенью для агрессии иммунной системы становятся собственные ткани материнского организма, а плод страдает вторично в результате повреждения сосудов развивающейся плаценты.

Аллоиммунные нарушения: совместимость антигенов HLA супругов; повышенный уровень CD 16+/56+/CD3-CD56, 16+/CD3+CD56, 16+ клеток в периферической крови. При аллоиммунных нарушениях иммунный ответ матери направлен против антигенов ребенка, полученных от отца и являющихся чужеродными для организма матери.

Антифосфолипидный синдром (АФС) – один из вариантов аутоиммунных нарушений, частая причина тромбофилических осложнений и связанной с этим привычной потерей беременности. Частота АФС при невынашивании беременности составляет 27–35%, и без лечения гибель эмбриона/плода наблюдается у 90–95% женщин, имеющих аутоантитела к фосфолипидам клеточных мембран [18]. Патогенез АФС связан с образованием аутоантител с гетерогенной специфичностью, реагирующих с отрицательно заряженными

фосфолипидами или фосфолипид-связывающими протеинами мембран эндотелия сосудов.

Центральную роль в проблеме привычного невынашивания беременности играет процесс взаимодействия бластоцисты с эндометрием матери. По мировым данным до 55–62% случаев привычного невынашивания беременности связаны с дефектами коагуляционных белков или патологией тромбоцитов [10, 19]. У женщин с «неясным» генезом невынашивания прогностическую ценность может оказать исследование трофобластического бета-1 гликопротеина в динамике [20]. Механизм прерывания беременности часто реализуется через эндотелиальную дисфункцию, микротромбоз, спазм спиральных артерий, что ведет к ограничению роста и инвазии трофобласта, нарушению газообмена, снижению гормонопродуцирующей функции плаценты [7]. В 30% случаев с задержкой внутриутробного роста плода отмечалась угроза прерывания беременности вследствие нарушения кровотока в артерии пуповины плода. Гиповаскуляризация хориона в I триместре беременности может быть маркером развития гестационных осложнений во II–III триместрах, связанных с нарушением плацентации (невынашивание беременности, гестоз, плацентарная недостаточность).

Процесс имплантации протекает при взаимодействии гормональной и иммунной систем. Показано, что под влиянием стероидных гормонов во время беременности в плазме крови увеличивается количество естественных киллерных клеток (НК), которые мигрируют в эндометрий матки. Основная роль киллерных клеток заключается в обеспечении иммуносупрессии в месте имплантации, росте и развитии трофобласта [21]. Снижение концентрации прогестерона в сыворотке крови беременных способствует повышению цитолитической активности НК-клеток и, возможно, приводит к прерыванию беременности [22]. Установлено, что при нормальном содержании прогестерона происходит взаимодействие с киллер-ингибирующими рецепторами через прогестерон-индуцированный блокирующий фактор, что приводит к активации иммунного ответа матери через систему Т-хелперов 2 типа (Th-2). Имплантация эмбриона определяется как процесс внедрения оплодотворенной яйцеклетки в эндометрий через децидуализацию стромы и достижения ею материнской микроваскуляции. Процесс имплантации контролируется множеством сигнальных молекул, секретируемых как эндометрием, так и эмбрионом [23]. Успех имплантации во многом связан с эффективностью обмена сигнальными молекулами между эндометрием и эмбрионом. От этого «диалога» зависит дальнейшее развитие бластоцисты и адаптация к ней организма матери. Основные этапы имплантации оплодотворенной яйцеклетки – контакт, адгезия и инвазия. Эндометрий находится под контролем эстрогенов, прогестерона и количества функционально полноценных рецепторов ткани эндометрия к стероидным гормонам с последующей экспрессией комплекса ростовых факторов, свойственных для ранней беременности.

Плацентация, сопровождающаяся неполной первой волной инвазии цитотрофобласта (8–9 неделя гестации), дисбалансом индукторов и ингибиторов ангиогенеза, морфологически проявляется в дальнейшем гипоплазией плаценты, редуцированной плацентарной васкуляризацией, снижением перфузии межворсинчатого пространства [24]. У женщин с осложненным течением беременности имеет место нарушение маточного кровотока, которое проявляется

повышением сосудистого сопротивления и, как следствие, уменьшением интенсивности кровотока в маточных артериях, декомпенсацией маточной гемодинамики, что является маркером неблагоприятного течения беременности.

Процесс неспецифического воспаления, возникающий на инвазию трофобласта в ранние сроки беременности, при нарушении механизмов иммунорегуляции может приводить к гиперактивности клеток иммунной системы, повышенной функциональной активности тромбоцитов, их способности к агрегации и образованию первичного тромбоцитарного тромба. Возникающая при этом тромбоцитарная дисфункция потенцирует вазоконстрикцию, нарушение реологических и коагуляционных свойств крови с развитием тканевой гипоксии, являющейся триггером. Не менее значима связь склонности к тромбообразованию с тромбозами у беременных и синдромом потери плода. Женщины с тромбогемостазными нарушениями имеют повышенный риск преэклампсии, выкидыша и рождения мертвого ребенка из-за образования тромбов в плаценте, пуповине или в сосудах у плода [25].

Инициация каскада биохимических реакций, приводящих к нарушению течения гестационного периода, окончательно не установлена, однако известно, что любая беременность протекает по типу острой воспалительной реакции [26]. В одних случаях беременность заканчивается благоприятным исходом, в других – потерей беременности.

Несмотря на многообразие подходов к диагностике невынашивания беременности на ранних сроках, данные ряда авторов носят разнонаправленный характер. Сложным и спорным остается вопрос по определению ранних диагностических критериев, основанных на комплексных подходах регуляции гестационного процесса.

В регуляции функции репродуктивной системы в последнее время придается большое значение группе биологически активных соединений цитокинов – интерлейкинов, интерферонов, ФНО $\alpha$ , хемокинов, факторов роста и др. Для нормального течения беременности чрезвычайно важно, чтобы перед наступлением беременности параметры цитокиновой системы были в пределах нормы. Высокие уровни провоспалительных цитокинов в периферической крови беременных женщин свидетельствуют о наличии текущих воспалительных процессов, влияющих на ранние этапы развития эмбриона. Процесс неспецифического воспаления, возникающий в ответ на инвазию трофобласта в ранние сроки беременности, при нарушении механизмов иммунорегуляции может приводить к гиперактивации клеток иммунной системы, что способствует формированию оксидативного стресса, дисфункции эндотелия, деструкции клеточных мембран [23], срыву системы адаптации организма женщины к беременности, непосредственно обуславливающей развитие перинатальной патологии. У женщин с рецидивирующими выкидышами значительно меньше продуцируется эндометрием цитокинов, оказывающих влияние на формирование бластоцисты и имплантацию [7] – онкостатин М, IL-6, IL-11, колониестимулирующий фактор, фактор ингибирования лейкозных клеток и его рецептора, гепарин-связывающей эпидермальный фактора роста – подобный фактор роста и др.

Нормальное течение беременности во многом определяет соотношение иммунномодулирующих и иммуносупрессивных эффектов в эндометрии, трофобласте, а в последующем и в плаценте [15].

Современные методы комплексной иммунодиагностики и оценка клинической значимости иммунологических тестов позволяют своевременно выявить ранние нарушения иммунных механизмов, уточнить и реализовать комплексные терапевтические мероприятия с использованием эффективной иммунокорректирующей терапии [22].

Наиболее перспективным подходом в исследовании причин патологического течения беременности является изучение механизмов иммунологической толерантности матери. На этапе ранней бластоцисты основным фактором, обеспечивающим успешную имплантацию, являются экспрессированные на ее поверхности минорные (малополиморфные) антигены гистосовместимости, которые препятствуют проявлению цитологической активности децидуальных НК-клеток. Влияние на иммунные процессы локальной иммуносупрессии у женщин на различных этапах беременности свидетельствует о формировании единой системы – мать-плацента-плод. Ведущая роль в объединении многих механизмов иммуносупрессии и регуляции их активности принадлежит субпопуляции Т-лимфоцитов (CD4+, CD25+). Эти Т-регуляторные клетки (Treg) способны осуществлять контроль над толерантностью к собственным антигенам и регулировать аутоиммунные процессы [27].

Выявление особенностей иммунной системы и нарушений основных звеньев иммунитета у беременной женщины позволит углубленно изучить проблему невынашивания беременности, определить факторы риска репродуктивных потерь на ранних сроках гестации.

#### **Литература**

1. Вильчук, К.У. Роль проблемной комиссии в организации оказания медицинской помощи матерям и детям Республики Беларусь / К.У. Вильчук, И.В. Митрошенко // Современные перинатальные технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. науч. тр. / ГУ РНМБ.– Минск, 2012.– Выпуск 5. – С. 124–129.
2. Пересада, О.А. Невынашивание беременности: диагностика, профилактика, лечение и реабилитация / О.А. Пересада // Искусство медицины.– 2008.– №7. – С. 33–52.
3. Корбут, И.А., Барановская Е.И. Факторы риска осложнений беременности и родов у пациенток высокого перинатального риска / И.А. Корбут, Е.И. Барановская // Современные перинатальные технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. науч. тр. / ГУ РНМБ – Минск, 2011.– Выпуск 4. – С. 74–79.
4. Сидельникова, В.М. Невынашивание беременности / В.М. Сидельникова.– Москва: «Медицина», 2011. – 176 с.
5. Вовк, И.Б. Патогенетические звенья ранних потерь беременности / И.Б. Вовк, О.В. Трохимович, О.О. Ревенько // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2013.– №3 (27). – С. 8–14.
6. Михалевич, С.И. Тревога и депрессия у беременных после преодоления бесплодия / С.И. Михалевич, Е.В. Ласая, Н.Л. Андреева // Медицинская панорама.– 2008.– №2. – С. 14
7. Бурякова, С.И. Плацентарная дисфункция без гемодинамических нарушений: можно ли снизить антенатальные потери? / С.И. Бурякова, Н.И. Фадеева // Пренатальная диагностика. – 2012. – №4. – С. 332–337.
8. Сидельникова, В.М. Невынашивание беременности – современный взгляд на проблему / В.М. Сидельникова // Росс. Вестник акушера-гинеколога.– 2007. – №2. – С. 62–64.
9. Хворостухина, Н.Ф. Патогенетические аспекты потери беременности ранних сроков/ Н.Ф. Хворостухина, И.А. Салов, Ю.В. Михайлова// Вестн. РУДН. Сер. Мед. – 2009. – №2. – С.38–45.

10. Гусина, А.А. Пренатальный скрининг и возможности раннего прогнозирования осложнений и неблагоприятных исходов беременности. Обзор литературы / А.А. Гусина, Н.Б. Гусина, О.В. Прибушена // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2013. – №1. – С.101–111.
11. Чистякова, Д.С. Гормональная недостаточность яичников и привычное невынашивание беременности / Д.С. Чистякова // Журнал акушерства и жен. Болезней.– 2008.– №2.– С. 100–104.
12. Жукова, Н.П. Клинический опыт применения инъекционной формы натурального прогестерона Сустен в лечении угрозы невынашивания беременности в I триместре / Н.П. Жукова, И.М. Арестова // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2015. – №1 (37). – С.127–136.
13. Радзинский, В.Е. Неразвивающаяся беременность / В.Е. Радзинский, В.И. Димитрова, И.Ю. Майскова.– М.: ГЕОТАР-Медиа, 2009.– 200 с.
14. Кухарчик, Ю.В. Состояние системы гемостаза у беременных с нарушением обмена биогенных аминов в I триместре / Ю.В. Кухарчик, Л.В. Гутикова, В.Б. Белуга // Современные перинатальные технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. науч. тр. – Минск, 2012.– Выпуск 5– С. 41–46.
15. Кухарчик, Ю.В. Современные методы диагностики невынашивания беременности ранних сроков / Ю.В. Кухарчик, Л.В. Гутикова // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2012. – №4 (40). – С. 23–25.
16. Громыко, Н.Л. ВИЧ-инфекция у беременных: клиническое значение иммунных факторов автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Н.Л. Громыко; Минск, 2012. – 23 с.
17. Долгушина, Н.В. Иммунологические аспекты развития плацентарной недостаточности и невынашивания беременности у пациенток с хроническими вирусными инфекциями / Н.В. Долгушина // Акушерство и гинекология. – 2008. – №4. – С. 16–20.
18. Макацария, А.Д. Герпетическая инфекция. Антифосфолипидный синдром и синдром потери плода / А.Д. Макацария. – М.: Триада –Х, 2008. – 80 с.
19. Kenichi, A. The assessment of platelet function / Kenichi A., Tanaka // *Transfus. Alternat. Transfus. Med.* – 2006.–Vol.8.–№ 2.– P. 95–105.
20. Посисеева, Л.В. Трофобласт-специфический бета-гликопротеин в акушерстве и гинекологии / Л.В. Посисеева, С.Б. Назаров, Ю.С. Татаринов. – Иваново: ОАО «Изд-во «Иваново», 2004. – 240 с.
21. Guerin, L.P. Regulatory T-cells and immune tolerance in pregnancy: a new target for infertility treatment / L.P. Guerin, J.R. Prins, S.A. Robertson // *Hum Reprod. Update.* – 2009. – Vol. 15. – № 5. – P. 517–535.
22. Сухих, Г.Т. Иммунные факторы в этиологии и патогенезе осложнений беременности / Г.Т. Сухих, Л.В. Ванько // Акушерство и гинекология. – 2012. – №1. – С. 128–136.
23. The role of T-cells in progesterone-mediated immunomodulation / J Szekeres-Bartho [et al] // *Am. J. Reprod. Immunol.* –1999.– Vol. 42– P. 44–48.
24. Фомина, М.П. Особенности васкуляризации хориона в I триместре гестации у женщин с осложненной беременностью / М.П. Фомина, Т.С. Дивакова // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сборник научных трудов. – Минск, 2011. – Выпуск 4. – С. 172–175.
25. Glueck, Charles J Factor V Leiden mutation: a treatable etiology for sporadic and recurrent pregnancy loss / Charles J. Glueck // *Fertility and Sterility.* – 2008. – Vol 89. – P. 410–416.
26. Макацария, А.Д. Синдром системного воспалительного ответа в акушерстве / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе, С.В. Акиншина. – М.: МИА, 2006. – 241 с.
27. Давыдов, А.И. Профилактика репродуктивных потерь при привычном невынашивании беременности / А.И. Давыдов, И.В. Игнатко // *Вопр. гинекол., акушерства и перинатол.* – 2008.– С. 40–46.

## THE MODERN VIEW ON THE PROBLEM OF SPONTANEOUS ABORTIONS

**Kurlovich I.V., Vilchuk K.U., Beluga M.V., Zubovskaya E.T., Mitroshenko I.V., Yurkevich T.Y., Demidova R.N., Viktor S.A.**

*Republic scientific Practical Centre «Mother and Child», Minsk, Belarus*

**Summary.** Article contains the latest data of scientific literature devoted to problem of spontaneous abort. Studying of features of immune system and identification of violations of fundamental units of immunity at the pregnant woman will allow to study profoundly a problem of spontaneous abortions and to define factors of risk of reproductive losses on early terms of a gestation.

**Keywords:** pregnancy, habitual miscarriage, reproductive losses, the immune system.

Поступила 31.08.2016 г.

## СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ

**Курлович И.В., Семенчук В.Л., Ешенко А.В., Ващилина Т.П.**

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

**Резюме.** Преэклампсия по-прежнему остается одной из ведущих причин материнской и младенческой заболеваемости и смертности. Раннее определение биохимических маркеров развития преэклампсии и гестационных осложнений является ведущим направлением в современном акушерстве и позволит снизить риск развития материнских и фетальных осложнений.

**Ключевые слова:** преэклампсия, гестационные осложнения, матриксная металлопротеаза, тромбоспондин, гомоцистеин.

**Введение.** За последние пять лет частота преэклампсии (ПЭ) увеличилась с 17 до 24%, а в специализированных стационарах высокого риска достигает 28–30%; в 8–10% случаев при этом развиваются тяжелые формы [1, 4]. В структуре материнской смертности ПЭ занимает третье место после экстрагенитальных заболеваний и кровотечений и составляет от 11,8% до 14,8%. При кровотечениях и сепсисе в 35–40% случаев основной причиной смерти становится тяжелая ПЭ. Перинатальная смертность при ПЭ превышает средние показатели в 5–7 раз [9, 12].

У женщин, перенесших тяжелую ПЭ, формируется хроническая патология почек и гипертоническая болезнь. Дети от таких матерей, как правило, имеют нарушения физического и психического развития, при этом значительно возрастает заболеваемость в младенческом и раннем детском возрасте.

Основными факторами, определяющими ПЭ и эклампсию, как причину материнской смертности, являются: несовершенство ведения женщин высокой группы риска по развитию ПЭ в условиях женской консультации и акушерского стационара, отсутствие или недостаточность профилактических мероприятий, недооценка истинной тяжести ПЭ, запоздалое родоразрешение, неадекватное лечение и полипрагмазия [4]. ПЭ отличает крайняя вариабельность форм клинических проявлений [7]. Даже известная классическая триада симптомов не

является достоверным прогностическим критерием. Существуют разногласия и в постановке диагноза и в его формулировке.

Патогенез ПЭ на сегодняшний день до конца не изучен. Существует более 30 различных теорий, объясняющих развитие этого осложнения беременности [1].

Тяжесть клинических проявлений ПЭ связывают с выраженностью ангиодистонических, системных воспалительных реакций и гемостазиологических нарушений [6]. Предикторами ПЭ считают повышение маркеров эндотелиальной дисфункции и воспалительного процесса. В качестве предрасполагающих состояний называют мутации или полиморфизмы в генах метаболизма, главного комплекса гистосовместимости, системы свертывания крови, эндокринной системы, липидного обмена, цитокинов, ростовых факторов, эндотелия и сосудистой системы, которые проявляют себя клиническими симптомами при действии дополнительных возмущающих факторов, к ним, в частности, относят воспаление и беременность [2]. Определенное значение придают типу реагирования иммунной и вегетативной нервной системы, склонности к развитию аутоиммунных процессов [8]. Считают, что больший риск развития ПЭ имеют пациентки с выявленными множественными нарушениями.

Все перечисленное с определенной долей вероятности может прогнозировать развитие этого осложнения беременности. Однако клиническое использование таких систем прогноза дорого и требует использования специального оборудования. Кроме того, часть из предложенных способов довольно поздно прогнозирует развитие ПЭ. К тому же, далеко не все предложенные способы имеют высокую достоверность [1].

Ведущим звеном в патогенезе ПЭ считают нарушения процессов имплантации, плацентации, миграции клеток цитотрофобласта и трансформации мышечного слоя спиральных артерий, что, по-видимому, обусловлено генетическими, иммунологическими и физиологическими особенностями взаимодействия организмов матери и плода. При этом большее значение придают нарушениям второй волны инвазии цитотрофобласта, происходящей в 16–20 недель беременности [8, 10].

Согласно современным представлениям, ведущую роль в этиологии и патогенезе ПЭ играют следующие факторы, занимающие ключевые позиции в процессах, плацентации, имплантации, регуляции сосудистой проницаемости [2, 3, 5]:

1. Нарушение соотношений между гуморальным, трансплантационным иммунитетом и иммунологической толерантностью.
2. Эндотелиальная дисфункция, обусловленная дисбалансом между ангиогенным и антиангиогенными факторами, выделяемыми плацентой.
3. Мутация генов, ответственных за синтез соединений, регулирующих тонус сосудов и ангиогенез в I триместре (ФР, интегринов, ангиогензина II).
4. Нарушение регуляции разветвляющегося и неразветвляющегося ангиогенеза.
5. Недостаточность инвазии цитотрофобласта.

Исходя из этого, в современном акушерстве предпринимаются попытки диагностики звеньев этих нарушений и разработка механизмов воздействия на них, с целью ранней диагностики нарушений и их коррекции для профилактики возникновения ПЭ и эклампсии.

ПЭ рассматривается как явление нарушения адаптации материнского организма к беременности в ответ на стрессовые сигналы со стороны фетоплацентарного комплекса. Исследования последних лет показали, что в основе развития ПЭ лежит нарушение закладки и формирования плацентарной функции на ранних сроках беременности, что может приводить к декомпенсации в поздние сроки. На ранних сроках беременности субстратом развития ПЭ является нарушение развития плаценты, нарушается инвазия ворсин трофобласта и ремоделирования спиральных артерий. В результате этого снижается плацентарный кровоток, создаются условия для задержки роста плода. Развивается оксидативный стресс, который еще больше ухудшает сосудистую функцию плаценты. Возникают апоптоз и структурные повреждения плаценты. При нарушении закладки плаценты в первом триместре беременности создаются условия для постепенного формирования сначала хронической, а затем и острой декомпенсации, которая будет выражаться в виде клинических проявлений: гипертензии, протеинурии, сосудистого спазма сосудов головного мозга и отека мозга матери, что может приводить к развитию ПЭ и эклампсии [3, 6, 8–11]. В связи с этим актуальным и перспективным направлением является определение ранних биохимических маркеров, которые могут использоваться для ранней диагностики предрасположенности к гестозу, в первую очередь белков системы VEGF – васкулярных эндотелиальных факторов роста (их высвобождение стимулирует, в том числе, матриксная металлопротеаза 9 (ММР9)). Изменение соотношения факторов на ранних сроках беременности дает возможность предположить увеличение риска развития ПЭ в третьем триместре.

По результатам последних исследований, индивидуальный риск развития ПЭ может быть предсказан на основании комбинации следующих факторов и критериев [2, 3]: оценка материнских анамнестических факторов: раса, ИМТ, паритет, ОАГА, наследственный анамнез; АД матери; PI в маточных артериях в I триместре (при КТР 45-84 мм); уровень PAPP-A (ассоциированного с беременностью плазменного белка –А) в материнской сыворотке; уровень PlGF (плацентарного фактора роста) в материнской сыворотке. Скрининг в такой комбинации может выявить около 90% пациенток с ранним началом ПЭ, и 45% – с поздним началом ПЭ при 5% частоте ЛПП [9].

Таким образом, поиск новых диагностических критериев, а также биохимических показателей, характеризующих степень повреждений при ПЭ, является приоритетным направлением в современной медицине.

*Цель работы* – установить взаимосвязь уровня биохимических показателей тканевой ишемии (гомоцистеин, матриксная металлопротеаза ММР9, тромбоспондин) с развитием ПЭ и других гестационных осложнений.

**Материалы и методы исследования.** В рамках данной работы было обследовано 80 беременных с ПЭ средней и тяжелой степени, находившихся на лечении и родоразрешенных в ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» (срок беременности 26–36 недель). В зависимости от срока родоразрешения все беременные были разделены на 2 подгруппы 1-я – до 30 недель, 2-я – после 30 недель беременности. Всем беременным проводилось лечение ПЭ согласно действующим клиническим протоколам Министерства здравоохранения РБ 2012 г. У беременных основной группы исследования проводилась оценка частоты возникновения основных осложнений беременности и родов (хронической фетоплацентарной



недостаточности, преэклампсии, эклампсии, хронической гипоксии плода, недостаточного роста плода), перинатальные исходы.

Методы исследования:

1. Клинические: клинико-anamnestический, осмотр, пальпация, аускультация; антропометрия; акушерский осмотр, наружное и внутреннее акушерское исследование, пельвиометрия, аускультация сердцебиений плода.

2. Инструментальные: УЗИ матки, плода; фетометрия; доплерометрия маточно-плодово-плацентарного кровотока; кардиотокография с нестрессовым тестом.

3. Лабораторные: определение общего анализа крови, биохимического анализа крови, расширенной коагулограммы, общего анализа мочи, суточной потери белка, исследование концентраций гомоцистеина (хемиллюминисцентный иммуноанализ), металлопротеазы (зимография в ППАГ), тромбоспондина (ИФА) в сыворотке у женщин с ПЭ.

4. Статистический: применяли методы непараметрического анализа. Для описания средних показателей использовали медиану и верхний и нижний квартили, для установления взаимосвязи и её степени между уровнем гомоцистеина, матриксной металлопротеазы MMP9 и тромбоспондина и наличием гестационных осложнений использовали нелинейный регрессионный анализ.

**Результаты исследования и обсуждение.** Во время беременности в норме уровень гомоцистеина имеет тенденцию к снижению. Это снижение происходит обычно на границе первого и второго триместров беременности, и затем остается относительно стабильным. Нормальные уровни гомоцистеина восстанавливаются через 2–4 дня после родов. Нормальные значения при беременности составляют 4,6–12,4 мкмоль/л. Считается, что снижение уровня гомоцистеина при беременности благоприятствует плацентарному кровообращению. Повышение концентрации гомоцистеина является цитотоксичной, свидетельствует о повреждении сосудистой стенки, усилении тромбообразования, способствует развитию нарушений кровоснабжения в фетоплацентарном комплексе (ФПК) и хронической гипоксии плода (ХГП). Средний уровень гомоцистеина в основной группе составил 6,5 (4,5–10,5) мкмоль/л.

Выявлено, что уровень гомоцистеина у женщин с тяжелыми формами ПЭ имел следующую закономерность: женщин с антенатальной гибелью плода на фоне ПЭ выявлены более низкие концентрации гомоцистеина, чем у остальных женщин – 3–6 мкмоль/л. Среди женщин основной группы можно выделить различия в значениях концентраций гомоцистеина в соответствии со сроками развития ПЭ. В сроке беременности 25–29 недель уровень гомоцистеина колебался от 6 до 9 мкмоль/л, в сроке беременности 30–34 недели в большинстве случаев уровень гомоцистеина был выше 10 мкмоль/л в 1 случае поднимался до 14 мкмоль/л.

Концентрация фермента матриксной металлопротеазы MMP9 определялась в сыворотке крови у женщин с ПЭ. Активность MMP характеризует степень развития деструктивных или инвазивных процессов в соединительнотканном матриксе и имеет прогностическое значение для диагностики нарушения процессов инвазии, запускающих необратимые изменения при тяжелой ПЭ; рассматривается как показатель преждевременных родов и инфекционного процесса в организме беременной, независимый предиктор ССЗ (уровень коррелирует с объемом поражения атеросклерозом коронарного русла).

Нормальными значениями концентрации металлопротеазы в сыворотке крови определены от 2,0 до 139,4 нг/мл. В группе исследования минимальное значение концентрации металлопротеазы соответствовало 11,99 нг/мл, максимальное – 145,11 нг/мл. Среднее значение составило 64,6 (40,5–95,2) нг/мл, В трех случаях показатели концентрации металлопротеазы превышали нормальные значения. Срок гестации у женщин основной группы, при котором развилась ПЭ, неподдающаяся медикаментозной коррекции, был 28–29 недель беременности. Концентрация металлопротеазы более 100 нг/мл отмечалась при тяжелом ПЭ у 9 женщин основной группы, срок гестации составил 26–29 недель.

Тромбоспондин один из главных ингибиторов ангиогенеза, влияющих на рост эндотелиальных клеток, принимает участие в агрегации тромбоцитов и в адгезии к тромбоцитам факторов коагуляции, является одним из антагонистов оксида азота во влиянии на структуру сосудистой стенки и ее тромбогенную активность. Является белком регулирующим также адгезию, пролиферацию и выживаемость, в том числе, и клеток иммунной системы. Его экспрессия выражена в местах тканевого повреждения и восстановления. Полученные средние значения уровня тромбоспондина у беременных с ПЭ составили 5180,0 (3670,0–7913,0) нг/мл. Минимальное значение 820 нг/мл, максимальное – 20749 нг/мл.

Течение беременности у женщин основной группы исследования осложнилось развитием ХГП – в 58,3% случаев, нарушениями ФПК – 60,7% случаев, ПЭ средней степени тяжести – в 62% случаев, тяжелой ПЭ – в 38% случаев, родоразрешением до 30 недель беременности – 59,2% случаев, наличием очага хронической инфекции – 82,4% случаев.

Была определена взаимосвязь между уровнем ММР9, тромбоспондина и гомоцистеина с развитием ПЭ и других гестационных осложнений, данные представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Взаимосвязь уровня ММР9, тромбоспондина и гомоцистеина с развитием гестационных осложнений

Гестационные параметры	Уровень ММР9, нг/мл	Уровень тромбоспондина, нг/мл	Уровень гомоцистеина, мкмоль/л
Нарушения МППК	b=0,7 p=0,046 $\chi^2=3,9$	b=-0,5 p=0,905 $\chi^2=0,0$	b=0,8 p=0,094 $\chi^2=2,8$
ХГП	b=-1,0 p=0,140 $\chi^2=2,2$	b=-0,3 p=0,608 $\chi^2=0,0$	b=-0,1 p=0,934 $\chi^2=0,0$
Наличие очага хронической инфекции	b=-1,3 p=0,715 $\chi^2=0,1$	b=-1,4 p=0,260 $\chi^2=1,2$	b=-7,2 p=0,000 $\chi^2=14,5$
ПЭ средней степени	b=-2,2 p=0,477 $\chi^2=0,5$	b=-0,9 p=0,418 $\chi^2=0,7$	b=-3,6 p=0,829 $\chi^2=0,046$
Тяжелая ПЭ	b=0,6 p=0,103 $\chi^2=2,7$	b=-0,1 p=0,163 $\chi^2=1,9$	b=-2,1 p=0,030 $\chi^2=4,7$
Срок родоразрешения до 30 недель беременности	b=1,8 p=0,013 $\chi^2=6,2$	b=-0,7 p=0,188 $\chi^2=1,73$	b=-0,3 p=0,469 $\chi^2=0,5$

Средний срок гестации при родоразрешении в основной группе составил 30,0 (26,1–32,0) недель. Средняя масса тела новорожденных в основной группе составила 1390,0 (930,0–1870,0) г.

#### **Выводы:**

1. У беременных с ПЭ уровень гомоцистеина не выходил за пределы нормальных значений. Несмотря на это, выявлена статистически значимая зависимость между уровнем гомоцистеина и развитием ПЭ тяжелой степени, а также с наличием инфекционного очага в организме беременной с ПЭ ( $p < 0,05$ ).

2. Уровень матриксной металлопротеазы у беременных с ПЭ находился в пределах нормальных значений, вне зависимости от степени тяжести этого гестационного осложнения. Статистически значимая зависимость выявлена между уровнем матриксной металлопротеазы (ММР9) и нарушениями МППК, а также с ранним развитием ПЭ и, связанным с этим, сроком родоразрешения до 30 недель, из-за неэффективности проводимых лечебных мероприятий.

#### **Литература**

1. Айламазян Э.К., Кулаков В.И., Радзинский В.Е., Савельева Г.М. Акушерство: национальное руководство. М.: Геотар, 2007.
2. Гузов, И.И. Новые лабораторные маркеры гестозов / И.И. Гузов, Печерина Е.Ю. // Медицинский алфавит. – 2015. – № 8. – С. 28–30.
3. Сидорова, И.С. Характер изменения маркеров ангиогенеза при гестозе / И.С. Сидорова, И.О. Макаров, А.Н. Солоницын [и др.] // Акуш. Гинек. – 2009. – № 3. – С. 38–42.
4. Сидорова, И.С. Гестоз и материнская смертность / И.С. Сидорова, О.В. Зайратьянц, Н.А. Никитина // Акуш. Гинек. – 2008. – № 2. – С. 13–16.
5. Сидорова, И.С. Молекулярные маркеры в оценке степени тяжести гестоза / И.С. Сидорова, Т.Б. Дмитриева, В.П. Чехонин [и др.] // Молекулярная медицина. – 2009. – № 3. – С. 9–13.
6. Соколов, Д.И. Васкулогенез и ангиогенез в развитии плаценты / Д.И. Соколов // Журнал акушерства и женских болезней. – 2007. – ТLVI, № 3. – С. 129–133.
7. ACOG practice bulletin: Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia // Obstet. Gynecol. 2002. V. 71(5). P. 159–167.
8. Akolekar R.I. Prediction of early, intermediate and late preeclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11–13 weeks pregnancies / R. Akolekar [et al.] // Prenat. Diagn. – 2011. – V. 31(5). – P. 66–74.
9. Confidential Enquiry into Maternal and Child Health. Perinatal Mortality 2006: England, Wales and Northern Ireland // CEMACH. – 2008. – V. 122(7). – P. 357–364.
10. De Falco. The discovery of placenta growth factor and its biological activity // Exp. Mol. Med. – 2012. – Jan. 31; 44(1):1–9.
11. Verlohren O. The sFlt-1/PlGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients / Verlohren [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2012. – Jan; 206(1):58.e1–8. doi:10.1016/j.ajog.2011.07.037. Epub 2011-Jul 30.
12. World Health Organization. Make Every Mother and Child Count // World Health Organization. – 2005. – V. 79. – №1. – P. 130–147.

### **MODERN ASPECTS OF PRE-ECLAMPSIA**

**Kurlovich I.V., Semenchuk V.L., Yeshenko A.V., Vashchilina T.P.**  
*Republic scientific practical center «Mother and child», Minsk, Belarus*

**Summary.** Pre-eclampsia is still one of the leading causes of maternal and infant morbidity and mortality. Early identification of biochemical markers of pre-eclampsia

and gestational complications is the leading trend in modern obstetrics, and will reduce the risk of maternal and fetal complications.

**Keywords:** pre-eclampsia, gestational complications, matrix metalloprotease, thrombospondin, homocysteine.

Поступила 07.09.2016 г.

## **НЕИММУННАЯ ВОДЯНКА ПЛОДА: АУДИТ СЛУЧАЕВ**

**Кухарчик Ю.В., Гутикова Л.В., Сытый А.А., Ракович Д.Ю.**

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

**Резюме.** Представлено два случая неиммунной водянки плода. Диагноз был установлен пренатально в сроке гестации 32–33 и 30–31 недели. Беременность завершилась в первом случае антенатальной гибелью плода, а во втором – прерыванием беременности по медико-генетическим показаниям. Диагностика неиммунной водянки плода пренатально имеет важное практическое значение, так как позволяет своевременно установить наличие или отсутствие сопутствующей патологии и, основываясь на полученных данных, решать вопрос о целесообразности сохранения или прерывания беременности.

**Ключевые слова:** неиммунная водянка плода, гидроторакс, асцит, многоводие.

**Введение.** В последние десятилетие в мире значительно возросло количество внутриутробных пороков развития плода. Это связано с рядом причин, среди которых первое место занимают генетические заболевания плода. К основным факторам относятся инфекционные заболевания женщины во время беременности (краснуха, грипп и др.), несоблюдение здорового образа жизни (употребление алкоголя, никотина), сильные эмоциональные переживания [1]. Немаловажную роль играет и социальный фактор. В современном мире женщины в погоне за успехом, карьерой, деньгами зачастую забывают, что главное их призвание быть матерью. Они оттягивают момент беременности и родов до того момента пока «крепко не станут на ноги», но это «оттягивание» может серьезно повлиять на здоровье будущего ребенка [2].

Одной из самых серьезных и высоклетальных патологий плода, несмотря на прогресс в его диагностике и лечении, является водянка плода (ВП) [2, 4]. Эта патология является последней стадией для ряда внутриутробных болезней и представляет собой результат отека тканей и накопления жидкости в полостях. Распространенность ВП составляет 1 на 1000–14 000 родов. Еще 10–15 лет назад с этим диагнозом выживало не более 20–33% новорожденных и только в случае применения современных медицинских технологий и интенсивного ведения детей в неонатальном периоде этот показатель достигает 80% [6].

В классификации ВП различают: иммунную и неиммунную ВП [4]. Первая встречается довольно редко и основной ее причиной является тяжелая гемолитическая болезнь. Если ВП была выявлена пренатально, то необходимо предположить гемолитическую болезнь новорожденных, вследствие резус-

конфликта либо некоторых других причин. Отсутствие антител к эритроцитарным антигенам говорит в пользу второй разновидности ВП – неиммунной [1].

По данным литературы, неиммунная водянка плода (НИВП) чаще всего обусловлена врожденными заболеваниями сердца (пороки, наджелудочковая тахикардия, сердечная аритмия), хромосомными аномалиями, инфекциями (парвовирусная или цитомегаловирусная инфекция, сифилис и др.) и хориоангиомой. Установлено, что в 50–60% случаев выявить причину НИВП не удается [3].

НИВП представляет собой проявление заболеваний, не обусловленных иммунологическим конфликтом (в отличие от иммунной ВП) и проявляющихся отеком плода. Частота встречаемости НИВП составляет 1:2500–3500 родов [2].

Ряд авторов утверждает, что только в 40% случаев удастся установить причину НИВП. Среди таких причин можно выделить:

- 1) патология со стороны сердечно-сосудистой системы: тетрада Фалло, аномалия Эбштейна (21,7%);
- 2) синдром Дауна, синдром Шерешевского–Тернера (13,4%);
- 3) генные болезни: дефицит глюкозо-6- фосфатдегидрогеназы, гомозиготная  $\alpha$ - талассемия, синдромы Пена-Шокея, Нунан, гемоглобин Барта (10,4%);
- 4) инфекции: вирусный панкардит Коксаки, врожденный сифилис, хламидиоз, цитомегалия, токсоплазмоз (5,2%);
- 5) аномалии грудной полости: диафрагмальная грыжа, дисплазия грудной клетки;
- 6) пороки развития почек и уретры, врожденный нефротический синдром;
- 7) хориоангиома плаценты;
- 8) синдром плацентарной трансфузии [3, 6].

Предрасполагающими факторами к развитию данной патологии является возраст беременной женщины. Юная и «возрастная» беременность увеличивает риск развития НИВП в 3 раза. Немаловажную роль играет и состояние беременности: многоплодная беременность и недоношенная беременность, макросомия плода чаще приводят к развитию НИВП [3].

Анализ литературы показывает, что клиническая картина НИВП проявляется в виде диспропорционального строения тела у ребенка – большая голова с преобладанием мозгового черепа над лицевым, открытые черепные швы, кости черепа податливые, ушные раковины мягкие, толстый слой сыровидной смазки, обильное пушковое оволосение. Слабое развитие подкожной клетчатки, несовершенство терморегуляции. Гипотония мышц, поза лягушки. У мальчиков яички не опущены в мошонку, у девочек недоразвиты большие половые губы. Слабо выраженные физиологические рефлексы (сосательный, поисковый, хватательный, Моро, автоматической ходьбы). Дыхание поверхностное, ослабленное, частота в пределах нормы, периодические эпизоды апноэ. Пульс зачастую лабилен, слабого наполнения, 120–160 в минуту, низкое АД (среднее АД – 55–65 мм рт. ст.). Отмечаются срыгивания, возможно проявления транзиторного гипотиреоза и учащенное мочеиспускание [6].

Следует отметить, что морфологические проявления заболевания зависят от причины НИВП. Одним из основных патогенетических механизмов развития отеков являются: сердечная недостаточность, гипопроотеинемия, анемия. В некоторых случаях можно наблюдать генерализованные отеки (анасарку) и

водянку полостей. Как правило, плод умирает из-за сердечной недостаточности и гипоксии. Имеется риск смерти матери [5].

По данным ряда авторов, для сохранения жизни плода необходимо диагностировать НИВП на самых ранних стадиях ее развития, а также выявить и устранить причины возникновения. Исследователи утверждают, что если это удастся, то в 80% случаев ребенок выживает. В том случае, если устранить причину не удалось, необходимо заранее, еще до рождения ребенка, готовить оборудование для проведения первичной реанимации новорожденного в полном объеме, включая интубацию трахеи. Если указанные меры неэффективны, в первые часы жизни проводят плевральную пункцию, лапаро- или перикардиоцентез в условиях реанимационного отделения под контролем показателей жизненно-важных функций. Выживаемость составляет 20–27% [3].

*Цель исследования:* проанализировать течение и исходы беременности у женщин с пренатально диагностированной неиммунной водянкой плода.

**Материалы и методы исследования.** Нами проведено обследование двух беременных женщин, находившихся на стационарном лечении в Гродненском областном клиническом перинатальном центре, с диагностированной пренатально НИВП. На основании информированного согласия пациенток, участвовавших в исследовании, были выполнены биохимические и инструментальные исследования.

**Результаты исследования и обсуждение.** Представляем два клинических случая пренатально диагностированной неиммунной водянки плода. В обоих случаях зафиксирована гибель плодов.

Первый клинический случай. Пациентка М. 31 год. Родила мертвого мальчика весом 4500 грамм, ростом – 48 см, окружностью груди – 41 см, окружностью головы – 38 см. Пациентка доставлена машиной скорой помощи, с жалобами на ноющие боли в низу живота. Беременность 240 дней. Угрожающие преждевременные роды. Многоводие.

По результатам УЗИ размеры плода соответствуют 36 неделям беременности. Предполагаемый вес плода соответствует 41–42 неделям. ЧСС плода 144 уд/мин. Признаки водянки плода, выраженное многоводие, пиелэктазия с обеих сторон. Выраженный гидроторакс с обеих сторон, асцит, отек подкожно-жировой клетчатки до 16 мм.

Пациентке была проведена доплерометрия, которая выявила нарушение плодово-плацентарного кровотока I-II степени у плода (S/D в артерии пуповины – 3,73, UR 0,73; S/D в аорте плода – 6,57, UR 0,85; S/D в СМА – 3,74, ПСС 37,7 см/с).

Из анамнеза жизни пациентки нами выявлено: настоящая беременность первая. У женщины имеется врожденный порок сердца: открытый аортальный проток; хронический гастрит и миопия средней степени. Пациентка замужем. Вредных привычек не имеет, алкоголем не злоупотребляет. На момент поступления рост пациентки составил 155 см, а вес 66 кг. За период беременности пациентка набрала 12 кг.

Из особенностей течения беременности нами установлено, что у женщины на 12 неделе возник ранний гестоз – проходила лечение в гинекологическом стационаре. В сроке беременности 26 недель пациентка болела ОРЗ (антибиотики не принимала). На 27 неделе у нее было выявлено многоводие, которое пролечено согласно клиническим протоколам.

За период нахождения в стационаре пациентке проведен ряд клинико-лабораторных исследований: УЗИ, общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма, бактериологическое исследование.

В общем анализе крови нами выявлен лейкоцитоз ( $13 \cdot 10^{12}$  /л), ускорение СОЭ (51мм/ч). Общий анализ мочи в пределах нормы. В коагулограмме – увеличенное содержание фибриногена (7,47 г/л). В биохимическом исследовании крови – повышенное содержание общего билирубина (29 ммоль/л), повышение АлАТ (109 IU/л) и АсАТ (92 IU/л). Бактериологическое исследование влагалищного и цервикального канала: эпителиальные клетки 10-20; бактериальная флора: палочки, дрожжеподобные грибы. Группа крови А (II), резус-фактор – положительный.

После проведенных исследований и осмотра пациентке назначено лечение согласно клиническим протоколам.

В сроке беременности 243 дня женщина предъявляла жалобы на отсутствие шевеления плода.

На 243 день беременности зарегистрирована антенатальная гибель плода. Женщина была родоразрешена путем операции кесарево сечение. Показания: миопия средней степени, крупный плод, врожденный порок сердца: открытый аортальный проток.

Клинический диагноз. Беременность 243 дня. Антенатальная гибель плода. Водянка плода. Отек подкожно-жировой клетчатки. Асцит. Гидроторакс с обеих сторон. Многоводие. Хроническая фетоплацентарная недостаточность, декомпенсированная форма. Токсический гепатоз. Гестоз  $E_1P_1H_0$ . Врожденный порок сердца: открытый аортальный проток. Митральная регургитация 1ст, аортальная регургитация 0-1 ст, NYHA I. Хронический гастрит. Миопия средней степени. Крупный плод. Возрастная первородящая.

Заключение патологоанатомического исследования рожденного плода. Патологоанатомический диагноз: неиммунная врожденная водянка плода: выраженный универсальный отек мягких тканей, водянка полостей. Сопутствующие: недоношенность (243 дня).

Второй клинический случай. Пациентка П. 25 лет. Родила мертвого мальчика весом 2790 грамм, ростом – 49 см, окружностью груди – 35 см, окружностью головы – 34 см. Пациентка поступила по направлению врача женской консультации с диагнозом: Беременность 216 дней. Угрожающие преждевременные роды. Гестоз  $E_1P_0H_1$ . Многоводие. Неиммунная водянка плода. Асцит. Гидроторакс. Гидроцеле. Малая аномалия сердца: аномально расположенная хорда левого желудочка с митральной регургитацией 1 ст.  $H_0$ .

Из анамнеза жизни нами установлено, что данная беременность вторая. Первая беременность протекала без особенностей и закончилась рождением здорового мальчика весом 3600 грамм. Также в ходе сбора анамнеза нами установлено, что у пациентки имеется камень левой почки, анемия легкой степени, эрозия шейки матки, ожирение 2 ст., хронический хламидиоз. Женщина замужем.

На момент поступления ее рост 160 см., вес – 90 кг. За период беременности пациентка набрала 9 кг.

За время беременности женщина перенесла в 16 недель угрозу выкидыша, по поводу которой она находилась на стационарном лечении. В сроке беременности 30 недель у плода был выявлен гидроторакс. Пациентка была направлена в

перинатальный центр. Со слов женщины, за время беременности ничем не болела и антибактериальные средства не принимала.

За период нахождения в стационаре пациентке проведен ряд клинико-лабораторных исследований: УЗИ, общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма, бактериологическое исследование.

По результатам УЗИ установлено, что размеры плода соответствуют 34 неделям беременности. Выраженное многоводие. Признаки водянки плода. Маркеры хромосомной аномалии. Имеется гидроторакс, асцит, анасарка, гидроперикард у плода. Сердце шаровидной формы. У плода признак короткой шеи. Пациентке была проведена доплерометрия, которая не выявила нарушения кровотока.

В общем анализе крови: лейкоцитоз ( $10,4 \cdot 10^{12}/л$ ), анемия легкой степени (гемоглобин 99 г/л), ускорение СОЭ (55 мм/ч). В общем анализе мочи изменений не выявлено. Биохимический анализ крови: снижение общего белка (53,5 г/л). В коагулограмме повышение уровня фибриногена (7,9 г/л). При исследовании влагалищного и цервикального канала: эпителиальные клетки 10–20; лейкоциты 10–20; бактериальная флора: палочки, дрожжеподобные грибы. Группа крови А (II), резус-фактор – положительный.

Пациентке было проведено комплексное лечение согласно клиническим протоколам, которое не дало ожидаемых результатов – на УЗИ отмечалось нарастание многоводия и признаков водянки плода. Консилиумом врачей было решено родоразрешить женщину через естественные родовые пути, что и было выполнено.

Клинический диагноз: 2 преждевременные роды в переднем виде затылочного предлежания в сроке беременности 224 дня. Гестоз  $E_1P_0H_1$ . Прерывание беременности по медицинским показаниям со стороны плода. Раннее излитие околоплодных вод. Дефект последа.

После родов было произведено патологоанатомическое вскрытие рожденного плода. Патологоанатомический диагноз: неиммунная водянка плода, выраженный отек всех тканей. Осложнение: асфиксия. Сопутствующие: недоношенность (224 дня).

**Заключение.** В обоих случаях водянка плода была диагностирована антенатально, но проводимое лечение не дало ожидаемых результатов. Родоразрешены женщины в первом случае путем операции кесарево сечение (по показаниям со стороны матери), во втором – через естественные родовые пути. В обоих случаях плод родился уже мертвым.

Таким образом, планирование беременности, проведение прегравидарной подготовки и санация очагов хронической инфекции являются неотъемлемой частью благополучного течения и исхода беременности.

### Литература

1. Гомеллы, Т. Л. Неонатология / Т.Л.Гомеллы, М.Д.Каннигам – Москва, 1995. – С. 378–380.
2. Шабалов, Н. П. Неонатология: Учебное пособие: в 2-х томах / Н.П.Шабалов. – М.: МЕДпресс., 2006. – 2 т. – 565 с.
3. Alien, M. C. The limit of viability–neonatal outcome of infants born at 22 to 25 weeks gestation / M.C. Alien, P.K. Donohue, A.E. Dusman // J. Med. – 1993. – Vol. 329. – P. 1597–1599.



4. Carton, D. Nonimmune hydrops fetalis: A multidisciplinary approach / D. Carton, B.C. Mc Gillivray, M.D. Schrieber // Clin. Perinatol. – 1989. – Vol. 16. – P. 839–842.

5. Fletcher, M. A. Atlas of Procedures in Neonatology / M.A. Fletcher, M.G. MacDonald – Philadelphia: Lippincott. – 1993. – 412 p.

6. Tausch, H. W. Schaeffer and Avery's Diseases of the Newborn / H.W. Tausch, R.A. Ballard, M.E. Avery – Philadelphia: Saunders – 1991. – 567 p.

## NON-IMMUNE FETAL HYDROPS: AUDIT CASES

**Kukharchyk Yu.V., Gutikova L.V., Syty A.A., Rakovic D.Y.**

*Grodno State Medical University, Grodno, Belarus*

**Summary.** It presented two cases of non-immune fetal hydrops. The diagnosis was prenatal in gestational age 32-33 and 30-31 weeks. Pregnancy ended in the first case, fetal death, and in the second – the interruption of pregnancy for medical-genetic indications. Diagnosis of non-immune hydrops fetus prenatally is of great practical importance, since it allows a timely manner to establish the presence or absence of comorbidity, and based on the data to decide on whether to retain or abortion.

**Keywords:** non-immune fetal hydrops, hydrothorax, ascites, polyhydramnios.

Поступила 05.09.2016 г.

## ХИРУРГИЧЕСКАЯ МЕНОПАУЗА – КАК ПРЕДИКТОР МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ И МОРФОЛОГИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ У ЖЕНЩИН ПРЕМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВОЗРАСТА

**Милош Т.С.**

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

**Резюме.** Постовариэктомический синдром обуславливает многофакторные метаболические нарушения у женщин. В результате анализа клинико-диагностического материала установлено, что у пациенток пременопаузального возраста, перенесших удаление яичников достоверно чаще наблюдаются метаболические нарушения (абдоминальное перераспределение жира у 29,4%, глотеофеморальное – у 5,9%, окружность талии составила –  $91,1 \pm 7,9$  см ( $p < 0,05$ ), соотношение окружностей талии и бедер  $0,84 \pm 0,05$  ( $p < 0,05$ ). При этом возрос в 2,6 раз уровень триглицеридов, наряду с повышением в 3,3 раза морфологического повреждения эндотелия кровеносных сосудов.

**Ключевые слова:** пременопауза, двухсторонняя овариэктомия, метаболические нарушения, эндотелий.

**Введение.** В последние годы проблема хирургической менопаузы становится более значимой из-за роста числа гинекологических заболеваний и их «омоложения». Ее последствия – резкое выключение функции яичников, что обуславливает в большей степени выраженные климатерические расстройства в сравнении с естественным угасанием репродуктивной функции и развитие

посткастрационного синдрома. Двухсторонняя овариэктомия (ДО) у женщин с регулярным менструальным циклом сопровождается вегето-сосудистыми, психоэмоциональными проявлениями, приводит к нарушениям углеводного и липидного обменов, эндотелиальной дисфункции. Из анализа литературы известно, что пациентки со спонтанной или ятрогенной менопаузой в молодом возрасте имеют повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний [1] и остеопороза, а также более высокую частоту развития аффективных расстройств и деменции [2].

По литературным данным выключение функции яичников снижает выработку глобулина связывающего половые стероиды, опосредуя повышение концентраций свободного тестостерона, относительной гиперандрогении, обуславливая формирование висцерального ожирения [3]. При этом, половые гормоны напрямую регулируют жировую ткань, влияя на активность липопротеинлипазы – главного фермента в контроле накопления триглицеридов в адипоцитах, активность которой при хирургической менопаузе резко снижается и происходит перераспределение жира [4]. К тому же в образовавшейся жировой ткани половые гормоны превращаются из андрогенов в эстрогены наряду с их секрецией. Однако, мало изучены механизмы дизадаптации организма после перенесенной операции, не до конца выяснено состояние метаболические расстройств организма, не разработаны пути коррекции этих нарушений.

Кроме того, в патогенезе развития климактерических осложнений ведущая роль принадлежит дисфункции эндотелия [5], являясь причиной увеличения сосудистой патологии, развивающейся в постклимактерический период. Установлено, что рост числа инфарктов миокарда и инсультов, наблюдающихся в это время у женщин, обусловлен дисфункцией эндотелия [6]. При этом, эндотелий недостаточно исследован.

*Цель исследования* – изучить особенности метаболических нарушений и морфологические свойства эндотелия у женщин пременопаузального возраста в состоянии тотальной овариэктомии.

**Материалы и методы исследования.** На базе Гродненского областного клинического перинатального центра с 2014 по 2016 г. были обследованы 17 оперированных женщин (основная группа), перенесших ДО 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. При подборе пациенток также обращали внимание на социальный статус, физическую активность, пищевые и вредные привычки. Учитывались жалобы, анамнестические данные.

Контрольную группу составили 12 неоперированных женщин в менопаузе (средний возраст  $45,3 \pm 1,3$  года) с сохранившимся регулярным менструальным циклом.

Критерии включения в исследование: хирургическое наступление менопаузы, длительность эстрогенного дефицита более 6 месяцев, наличие регулярного менструального цикла в анамнезе, ежегодное наблюдение врачами женской консультации. Критерии исключения из исследования: наличие острых и хронических (в стадии обострения) заболеваний органов малого таза, сопутствующих ИППП, опухоли экстрагенитальной локализации, факт приема

киких-либо гормональных препаратов, и лекарств, оказывающих влияние на биохимический анализ крови и состояние сосудистой стенки в течение последнего года, врожденные заболевания печени и обмена веществ, заболеваний центральной нервной системы.

Для оценки метаболических нарушений вычисляли индекс массы тела (ИМТ) по формуле Кетле:  $ИМТ = \frac{\text{масса тела (кг)}}{\text{рост}^2 \text{ (м}^2\text{)}}$ , измеряли окружность талии (ОТ) и устанавливали наличие абдоминального ожирения при превышении  $ОТ > 80$  см. Исследовали антропометрические показатели: ОТ, окружность бедер (ОБ), соотношение их окружностей ОТ/ОБ (ВОЗ, 1997). Тип распределения жировой ткани рассчитывали по соотношению объема талии (ОТ) к объему бедер (ОБ) ( $ОТ/ОБ > 0,85$  – абдоминальный тип,  $ОТ/ОБ < 0,85$  – глютеофemorальный) [7].

Состояние липидного обмена в сыворотке крови определяли по уровню общего холестерина (ХС) [8] и триглицеридов (ТГ) [9] колориметрическим фотометрическим тестом на анализаторе Beckman Coulter серии AU.

Степень морфологического повреждения эндотелия кровеносных сосудов изучали по количеству десквамированных циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) в 1 л плазмы крови методом микроскопии [10].

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программы «Statistica 6,0». После проверки данных на нормальность распределения по критерию Шапиро-Уилка рассчитывали среднее арифметическое значение и стандартное отклонение или процент от анализируемой группы. Определялась достоверность средних и относительных величин по критерию Стьюдента, использовался метод корреляционного анализа. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Результаты исследования и обсуждение. Все пациентки с удалением яичников отмечали клинические проявления постовариоэктомического синдрома. Сравнимые нами группы были сопоставимы по возрасту и росту.

Среди обменно-эндокринных симптомов у женщин в индуцированной менопаузе преобладали колебания массы тела. Их средний вес равнялся  $74,4 \pm 14,2$  кг ( $p > 0,05$ ), вес пациенток контрольной группы –  $63,9 \pm 9,8$  кг. При исходном обследовании избыточная масса тела (ИМТ 25-30  $\text{кг}/\text{м}^2$ ) и ожирение I степени (ИМТ 30-35  $\text{кг}/\text{м}^2$ ) выявлено поровну у 17,6% прооперированных женщин (таблица 1).

Таблица 1– Характеристика антропометрических показателей обследованных женщин с двухсторонней овариэктомией (ДО)

Параметр	Группы женщин	
	Контроль (n = 12)	ДО (n = 17)
ИМТ ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ) до операции	–	$26,0 \pm 0,5$
ИМТ ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ) на момент исследования	$25,8 \pm 0,2$	$27,8 \pm 0,7$
ОТ (см) на момент исследования	$75,5 \pm 8,1$	$91,1 \pm 7,9^*$
ОТ/ОБ на момент исследования	$0,78 \pm 0,04$	$0,84 \pm 0,05^*$

Примечания: 1 – Данные представлены в виде средних значений ( $M \pm m$ ).

2 – \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,001$  – различия статистически значимы между показателями контрольной и опытных групп.

Данный параметр у пациенток контрольной группы –  $25,8 \pm 0,52$  кг/м<sup>2</sup>. Абдоминальное перераспределение жира наблюдалось у 29,4% женщин, глютеофemorальное – у 5,9%. Установлено, что ОТ овариэктомированных (ОВЭ) женщин составила –  $91,1 \pm 7,9$  см ( $p < 0,05$ ) этот показатель у пациенток контрольной группы –  $75,5 \pm 8,1$  см. Соотношение ОТ/ОБ среди них составило  $0,84 \pm 0,05$  и  $0,78 \pm 0,04$ , соответственно ( $p < 0,05$ ).

В ходе анализа биохимических показателей крови у пациенток с тотальной овариэктомией показатель ТГ составил  $2,45 \pm 1,25$  ммоль/л, что было больше ( $p < 0,05$ ) в 2,6 раза, чем у женщин контрольной группы  $0,93 \pm 0,56$  ммоль/л (таблица 2). Также отмечалась тенденция к увеличению уровня общего ХС ( $p > 0,05$ ) при сравнении с исходным значением.

Таблица 2 – Параметры биохимического анализа сыворотки крови и морфологического состояния кровеносных сосудов плазмы крови женщин с двухсторонней овариэктомией (ДО)

Показатели	Единицы	Группы женщин	
		Контроль (n=12)	ДО (n=17)
Холестерин общий	ммоль/л	$5,4 \pm 0,6$	$5,8 \pm 1,1$
Триглицериды	ммоль/л	$0,9 \pm 0,6$	$2,5 \pm 1,3^*$
ЦЭК	$\times 10^4$ /л	$48,8 \pm 19,2$	$158,1 \pm 53,1^{**}$

Примечания: 1 – Данные представлены в виде средних значений ( $M \pm m$ ).

2 – \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,001$  – различия статистически значимы между показателями контрольной и опытных групп.

3 – ЦЭК – циркулирующие эндотелиальные клетки

При исследовании выраженности десквамации эндотелия кровеносных сосудов, оцениваемой на основании количества ЦЭК, было обнаружено, что у прооперированных женщин с число ЦЭК в плазме крови составило  $(158,1 \pm 53,1) \times 10^4$ /л ( $p < 0,001$ ) и превышало данный показатель среди женщин контрольной группы в 3,3 раза, равняясь  $(48,8 \pm 19,2) \times 10^4$ /л. Вышеизложенные процессы связаны с отсутствием положительного влияния эстрогенов на эндотелий кровеносных сосудов.

Кроме того, было установлено, что уровень ТГ находился в положительной корреляционной зависимости среднего уровня с ЦЭК при  $r = 0,46$ .

**Заключение.** Таким образом, резкий дефицит половых стероидов, обусловленный оперативной менопаузой, вызывает метаболические нарушения: увеличение массы тела, перераспределение жира с формированием абдоминального ожирения, изменяет липидный спектр наряду с существенным повышением морфологического повреждения эндотелия кровеносных сосудов и эндотелиальной дисфункцией. Вышесказанное требует адаптации и корригирования недостатка женских половых гормонов с привлечением наряду с гинекологами терапевтов, эндокринологов.

### 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. Updated IMS recommendations on post-menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health / D.W. Sturdee [et al.] // *Climacteric*. – 2011 – Vol. 14(3). – P. 302-320.
3. Бутрова, С.А. Висцеральное ожирение – ключевое звено метаболического синдрома / С.А. Бутрова, Ф.Х. Дзгоева// *Ожирение и Метаболизм*. – 2004. – № 1. – С.10–16.
4. Lindquist, O. Intreindividual changes of blood pressure, serum lipids, and body weight in relation to menstrual status: results from a prospective population study of women in Goteborg/ O. Lindquist // *Sweden. Prev. Med.* –1982. – Vol. 11. – P. 162–172.
5. Изменение количества десквамированных эндотелиоцитов у женщин в постменопаузе / А.В. Говорим [и др.] // *Актуальные вопросы кардиологии: тезисы докладов ежегодной (XI) научно-практической конференции с международным участием, г. Тюмень, 2004 г. – Тюмень, 2004. – С. 90.*
6. Effects of progesterone and estrogen on endothelial dysfunction in porcine coronary arteries/ M.W. Cox [et al.] // *J Surg Res.* – 2005. – Vol. 124, №1 – P. 104–111.
7. Дедов, И.И. Ожирение: Этиология, патогенез, клинические аспекты: руководство для врачей / И.И. Дедов, А.Г. Мельниченко; под ред. И.И. Дедова. – М.:МИА, 2004. – 456 с.
8. Enzymatic determination of total serum cholesterol/ C.C. Allain [et al.] // *Clin Chem* – 1974. – V. 20. – P. 470–475.
9. Trinder, P. Enzymatic calorimetric determination of triglycerides by GOP-PAP method /P. Trinder // *Ann Clin Biochem.* – 1969. – Vol. 6. – P. 24–27.
10. Hladovec, J. Circulating endothelial cells as a sing of vessels wall lesions / J. Hladovec // *Physiology bohemoslovaca.* – 1978. – Vol. 27, № 2. – P.140–144.

## **SURGICAL MENOPAUSE – AS PREDICTOR METABOLIC DISPLAYS AND MORPHOLOGICAL CONDITION ENDOTHELIUM OF BLOOD VESSELS AT WOMEN PREMENOPAUSAL AGE**

**Milosh T.S.**

*Grodno State Medical University, Grodno, Belarus*

**Summary.** The postovariectomy syndrome causes multiple-factor metabolic infringements at women. The purpose of research – to study the characteristics of metabolic disorders and morphological properties of the endothelium in premenopausal women in a state of total ovariectomy. The analysis of clinical and diagnostic material found that premenopausal patients who had undergone ovary removal significantly more frequently observed metabolic disorders (abdominal fat redistribution from 29,4% glyuteofemoral – at 5,9%, waist circumference was –  $91,1 \pm 7,9$  cm ( $p < 0,05$ ), the ratio of waist and hip circumferences  $0,84 \pm 0,05$  ( $p < 0,05$ ). Thus 2,6 times increased triglyceride levels, along with an increase of 3,3 times morphological damage to the blood vessel endothelium.

**Keywords:** premenopausal, bilateral ovariectomy, metabolic infringements, endothelium.

Поступила 06.09.2016 г.

# ОСОБЕННОСТИ ГЕМОСТАЗИО-ГОРМОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ У ЖЕНЩИН С ТОТАЛЬНОЙ АДНЕКСЭКТОМИЕЙ В ПРЕМЕНОПАУЗЕ И ВОЗМОЖНОСТЬ ИХ КОРРЕКЦИИ

Милош Т.С.<sup>1</sup>, Гутикова Л.В.<sup>1</sup>, Зверко В.Л.<sup>2</sup>

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

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

**Резюме.** В современной гинекологии проблема хирургической менопаузы является актуальной ввиду сложности патогенеза и развития тяжелых климактерических расстройств, обуславливающих нейроэндокринные и сосудистые нарушения с возникновением сердечно-сосудистых заболеваний, депрессивных расстройств, остеопороза, ухудшающих качество жизни женщин, ведущих к потере трудоспособности, инвалидизации.

Анализируя параметры гемостаза у 17 прооперированных женщин пременопаузального возраста, выявлен корригирующий эффект льняного масла на свертывающую систему крови, применение которого повысило протромбиновое время на 11,2% ( $p < 0,001$ ), снизило активированное частичное тромбопластиновое время на 7,8% ( $p < 0,05$ ). При этом на фоне проводимой терапии появилась выраженная тенденция к увеличению уровня пролактина  $0,53 \pm 0,18$  нг/мл ( $p > 0,05$ ) и тиретропина  $3,0 \pm 2,0$  мкМЕ/мл ( $p > 0,05$ ), что свидетельствует о стабилизации исследованных гормонов.

**Ключевые слова:** пременопауза, аднексэктомия, гемостаз, гормоны.

**Введение.** Искусственное прекращение менструальной функции является одной из наиболее актуальных проблем современной медицины в виду роста числа гинекологических заболеваний и их «омоложения», сложности этиопатогенеза, снижения индекса здоровья женщин, больших затрат на терапию. По данным литературы частота гистерэктомий с тотальной аднексэктомией (ТА) у пациенток в возрасте 45–54 года составляет 80%, свидетельствуя о том, что каждая третья-четвертая молодая женщина находится в состоянии хирургической менопаузы [1].

Особенно значимыми являются последствия удаления яичников в пременопаузальном периоде, так как к моменту операции эти пациентки имеют как высокий профессиональный и социальный статус, так и серьезную гинекологическую патологию. В отличие от естественного механизма климактерия, при котором снижение функциональной активности гонад с развитием дефицита эстрогенов и прогестерона происходит постепенно, в течение нескольких лет, после тотальной овариэктомии одномоментно полностью выключается процесс стероидогенеза в половых железах, что приводит к развитию синдрома «хирургической менопаузы».

Из анализа литературы известно, что в результате аднексэктомии нарушается функционирование ядер гипоталамуса, контролирующих выработку тропных гормонов гипофиза, возрастает функция передней доли гипофиза [2]. К тому же, после кастрации нарушается выделение адренкортикотропного и тиреотропного гормонов, с возникновением у части пациенток тиреотоксикоза, а избыток соматотропного гормона играет роль в патогенезе артроза и диабета,

вторичный андрогендефицит приводит к тяжёлым климактерическим расстройствам.

Кроме того, отсутствие протективного действия эстрогенов влечет изменения в системе гемостаза, которые характеризуются прокоагуляционной и антифибринолитической направленностью. У женщин пременопаузального периода установлена повышенная склонность к тромбоэмболическим осложнениям [3]. Их причина – атеросклеротический процесс, существенные гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия, вызывающие появление атеросклеротических бляшек в артериях, разрыв последних с формированием тромба приводит к развитию острой ишемии (инфаркта) и тромбоэмболии легочной артерии. Значительная распространенность климактерического и постовариэктомического синдромов у женщин, находящихся в расцвете профессиональной и творческой деятельности, высокая частота их смертности от поздних осложнений, достигающая в развитых странах 26–49% [4], в России 63% [5], обуславливают необходимость поиска новых способов лечения и профилактики. В настоящее время с этой целью широко используется заместительная гормональная терапия. Однако сведения о ее эффективности противоречивы [6], поскольку она не оказывает должного лечебного эффекта, может приводить к гемодинамическим и метаболическим нарушениям (проатерогенной дислипидемии, снижению активности эндогенных антиоксидантов, повышению адгезии и агрегации тромбоцитов, тромбообразованию и др.), онкопатологии.

Перспективным направлением в этом отношении может быть использование льняного масла (ЛМ). Известно, что в его состав входят витамины Е, F, А и ненасыщенные кислоты (60% омега 3- $\alpha$ -линоленовая полиненасыщенная жирная кислота, 20% омега 6-линолевая кислота, 10% омега 9-олеиновая кислота и 10% других кислот), обеспечивая лечебные свойства данного масла. Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты вызывают гиполипидемический эффект, оказывают гипокоагуляционное, антиагрегантное, противовоспалительное, иммуномодулирующее действие, обладают противоопухолевыми свойствами [7]. Выявлен положительный кардиопротекторный эффект данных кислот при ишемической болезни сердца, наряду с гипотензивным действием при гипертонической болезни [8].

*Цель исследований* – изучить особенности гемостазио-гормональных нарушений у женщин с тотальной аднексэктомией в менопаузе и возможность их коррекции.

**Материалы и методы исследования.** В Гродненском областном клиническом перинатальном центре с 2014 по 2016 г. были обследованы 17 оперированных женщин (основная группа), перенесших ТА 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. При подборе пациенток также обращали внимание на социальный статус, физическую активность, пищевые и вредные привычки. Учитывались жалобы, анамнестические данные.

Оценка состояния женщин и исследуемых показателей проводилась до лечения и через 6 месяцев приема ЛМ по 1 десертной ложке 2 раза в день.

Контрольную группу составили 12 неоперированных пациенток в менопаузе (средний возраст  $45,3 \pm 1,3$  года) с сохранившимся регулярным менструальным циклом.

Критерии включения в исследование: хирургическое наступление менопаузы, длительность эстрогенного дефицита более 6 месяцев, наличие регулярного менструального цикла в анамнезе, ежегодное наблюдение врачами женской консультации. Критерии исключения из исследования: наличие острых и хронических (в стадии обострения) заболеваний органов малого таза, сопутствующих ИППП, опухоли экстрагенитальной локализации, факт приема каких-либо гормональных препаратов, и лекарств, оказывающих влияние на биохимический анализ крови и состояние сосудистой стенки в течение последнего года, врожденные заболевания печени и обмена веществ, заболеваний центральной нервной системы.

Анализировали гемокоагуляционные параметры плазмы крови (активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), активность протромбинового комплекса (АПК), уровень фибриногена (Ф), этаноловую пробу (ЭП) общепринятым методом на автоматическом коагулометре ACL 7000.

Нами исследованы в сыворотке крови уровни фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), эстрадиола ( $E_2$ ), прогестерона (П) и тиреотропного гормона (ТТГ) автоматически методом ферментсвязанного флуоресцентного анализа при 450 нм на приборах серии VIDAS, Франция.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программы «Statistica 6,0». После проверки данных на нормальность распределения по критерию Шапиро-Уилка рассчитывали среднее арифметическое значение и стандартное отклонение или процент от анализируемой группы. Определялась достоверность средних и относительных величин по критерию Стьюдента, использовался метод корреляционного анализа. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования и обсуждение.** Клинические симптомы посткастрационного синдрома наблюдались у всех прооперированных пациенток. Сравнимые нами группы были сопоставимы по возрасту и росту.

Проанализировав данные системы гемокоагуляции/фибринолиза у женщин с ТА, выявлена умеренная гиперкоагуляция, что проявлялось снижением АПК на 8,8% ( $p < 0,05$ ), повышением содержания Ф в сыворотке крови в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ) (таблица 1). Однако, установлена тенденция к снижению ( $p > 0,05$ ) ПВ, составив  $10,7 \pm 1,6$  (с.) и увеличению ( $p > 0,05$ ) уровня АЧТВ, ровнясь  $30,6 \pm 6,4$  (с.), по сравнению с женщинами контрольной группы.

Таблица 1 – Оценка данных гемостазиограммы плазмы крови женщин с тотальной аднексэктомией (ТА) и применением льняного масла (ЛМ)

Показатели	Единицы	Группы женщин		
		Контроль (n=12)	ТА (n=17)	ТА+ЛМ (n=17)
Протромбиновое время	с.	$11,8 \pm 0,3$	$10,7 \pm 1,6$	$11,9 \pm 0,6^{##}$
АПК	%	$111,6 \pm 3,6$	$101,8 \pm 11,3^*$	$106,2 \pm 7,0$
АЧТВ	с.	$26,0 \pm 1,5$	$30,6 \pm 6,4$	$28,2 \pm 2,6^{\#}$
Фибриноген	г/л	$3,1 \pm 0,4$	$3,9 \pm 0,6^*$	$3,6 \pm 0,6$



Примечания: 1 – Данные представлены в виде средних значений ( $M \pm m$ ).

2 – \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,001$  – различия статистически значимы между показателями контрольной и опытных групп.

3 – # –  $p < 0,05$ , ## –  $p < 0,001$  – различия статистически значимы между показателями опытных групп.

4 – АПК – активность протромбинового комплекса.

5 – АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время.

Нами было проанализировано влияние индуцированной менопаузы на уровень гормонов крови, являющихся ключевым параметром при исследовании репродуктивной функции (таблица 2). У прооперированных пациенток отмечено значительное увеличение ( $p < 0,001$ ) гонадотропных гормонов ФСГ, ЛГ в 5,8 и 5 раз, соответственно в сравнении с интактными женщинами. Наряду со снижением у данных пациенток уровней  $E_2$  ( $p < 0,001$ ), ПР ( $p < 0,05$ ) и ТТГ ( $p < 0,05$ ) на 12,3%, 54,3% и 70,4%, соответственно по сравнению с контрольными. Что указывает на отсутствие тормозного влияния гонад на функцию гипофиза и согласуется с литературными данными.

Таблица 2 – Содержание гормонов в сыворотке крови женщин с двухсторонней овариэктомией (ДО) и применением льняного масла (ЛМ)

Показатели	Единицы	Группы женщин		
		Контроль (n=12)	ДО (n=17)	ДО+ЛМ (n=17)
ФСГ	мМЕ/мл	6,1±1,8	35,1±12,3**	55,8±26,3**
ЛГ	мМЕ/мл	4,5±2,4	22,5±6,0**	25,3±9,5**
Эстрадиол	пг/мл	162,3±57,5	20,0±9,1**	18,3±6,7**
Прогестерон	нг/мл	0,7±0,33	0,38±0,07*	0,53±0,18
ТТГ	мкМЕ/мл	2,7±0,1	1,9±1,6*	3,0±2,0

Примечания: 1 – Данные представлены в виде средних значений ( $M \pm m$ ).

2 – \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,001$  – различия статистически значимы между показателями контрольной и опытных групп.

3 – # –  $p < 0,05$ , ## –  $p < 0,001$  – различия статистически значимы между показателями опытных групп.

4 – ФСГ – фолликулостимулирующий гормон.

5 – ЛГ – лютеинизирующий гормон.

6 – ТТГ – тиреотропный гормон.

При этом, показатель АЧТВ коррелирует со значением ЛГ и  $E_2$  при  $r=0,91$  и  $r=0,93$ , соответственно. Установлена корреляционная зависимость критерия ПВ с этими гормонами при  $r=0,49$  и  $r=0,46$ , соответственно.

Проанализировано действие ЛМ на свертывающую систему крови (таблица 1). В большей степени это растительное масло влияло на ПВ у женщин с УЯ, которое в процессе терапии стало выше ( $p < 0,001$ ) на 11,2%, чем у прооперированных женщин без данного лечения, приближаясь к контрольному значению. При этом, показатель АЧТВ у этих пациенток на 7,8% снизился ( $p < 0,05$ ), в сравнении с овариэктомизированными женщинами хотя оставался на 6% больше ( $p < 0,05$ ), чем в интактной группе.

Прием пищевого продукта ЛМ достоверно не влиял на АПК и уровень Ф у пациенток с индуцированным климактерием. Однако, отмечалась тенденция этих показателей к увеличению, составив 106,2±7,0% ( $p > 0,05$ ) и снижению –

3,6±0,6 г/л ( $p>0,05$ ), соответственно в отличие от прооперированных женщин без коррекции.

На основании полученных нами данных гормонального профиля сыворотки крови женщин с ТА в результате проведенной терапии ЛМ, появилась выраженная тенденция к увеличению уровня ПР, равнясь 0,53±0,18 нг/мл ( $p>0,05$ ) и ТТГ, составив 3,0±2,0 мкМЕ/мл ( $p>0,05$ ), в сравнении с только овариэктомированными пациентками (таблица 2). Однако обнаруженные изменения не имели клинически значимых отклонений. На оставшиеся гормоны ЛМ не оказало влияния.

При этом, у пролеченных овариэктомированных пациенток концентрация АЧТВ коррелирует с уровнем  $E_2$ , ПР и ТГ при  $r=0,99$ ,  $r=0,98$  и  $r=0,89$ , соответственно. Кроме того, установлена корреляционная зависимость ПВ среднего уровня с  $E_2$  и ПР при  $r=0,67$  и  $r=0,62$ , соответственно.

**Заключение.** Итак, выключение функции яичников хирургическим путем активирует свертывающую систему крови, увеличивая вязкость крови, значительно повышает уровень гонадотропных гормонов, снижает показатели стероидных и тиреоидного гормонов в сыворотке крови, обуславливая развитие стенокардии, инфарктов, инсультов.

Включение льняного масла в комплекс лечебных мероприятий у женщин пременопаузального возраста с аднексэктомией положительно влияет на последствия хирургической менопаузы, улучшает показатели системы гемостаза/фибринолиза, стабилизируя уровни гормонов.

Следовательно, льняное масло является эффективным альтернативным средством для коррекции осложнений постовариэктомического синдрома у пациенток в менопаузе, перенесших удаление яичников, что позволяет значительно улучшить качество жизни данной возрастной группы женщин.

### **Литература**

11. Гормональная реабилитация женщин при выпадении функций яичников: пособие для врачей / В.И.Кулаков [и др.]; под ред. В.И.Кулакова. М., – 2004. – 17 с.
12. Elevated basal FSH in normal cycling women is associated with unfavourable lipid levels and increased cardiovascular risk/ M.C. Chu [et al.] //Hum Reprod. – 2003. – Vol.8., №18. – P.1570–1573.
13. Ибрагимова, М.И. Профилактика ранних проявлений синдрома хирургической менопаузы у женщин пременопаузального периода: автореф. ... дис. кан. мед. наук: 14.01.01./ М.И. Ибрагимова; Московский государственный медико-стоматологический университет МЗ РФ. – М., 2004. – 25с.
14. Kulp, J.L., Impact of preventive osteoporosis education on patient behavior: immediate and 3-month follow-up/ J.L. Kulp, S. Rane, G. Bachmann // Menopause. – 2004. – Vol. 11, № 1. – P. 116–119.
15. Серебрянникова, М.А. Профилактика остеопороза у женщин с миомой матки на фоне медикаментозной и хирургической менопаузы: автореф. ... дис. кан. мед. наук: 14.01.01, 14.00.16/ М.А. Серебрянникова; Московский государственный медико-стоматологический университет МЗ РФ. – М., 2003. – 22с.
16. Чижова, Г.В. Новые возможности использования заместительной гормонотерапии у женщин в постменопаузе для коррекции нарушений психоэмоциональной сферы / Г.В. Чижова, Т.П. Цветкова, Л.В. Смирнова // Здоровоохранение Дальнего Востока. – Хабаровск – 2007. – №3. – С. 62–64.
17. 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.

## **FEATURES HEMOSTASIA-HORMONAL OF INFRINGEMENTS AT WOMEN WITH TOTAL ADNEXECTOMY IN PREMENOPAUSAL AND POSSIBILITY OF THEIR CORRECTION**

**Milosh T.S.<sup>1</sup>, Gutikova L.V.<sup>1</sup>, Zverko V.L.<sup>2</sup>**  
*<sup>1</sup>Grodno State Medical University, <sup>2</sup>Grodno Medical Clinic,  
Grodno, Belarus*

**Summary.** In modern gynecology the problem surgical menopausal is actual in view of complexity pathogenesis and developments of the heavy climacteric frustration causing neuroendocrine and vascular infringements with occurrence of cardiovascular diseases, depressive frustration, an osteoporosis, worsening quality of a life of women, disability, disability. The purpose of existing research consisted in studying features hemostatic-hormonal infringements at women with total adnexectomy in premenopausal and possibility of their correction. Analyzing parametres of a hemostasis at 17 operated women premenopausal age it is revealed corrective effect of linen oil on curtailing system of the blood, which application has raised prothrombin time for 11,2 % ( $p < 0,001$ ), has lowered activated partial thromboplastin time for 7,8 % ( $p < 0,05$ ). Thus, against spent therapy has appeared the expressed tendency to level increase prolactin  $0,53 \pm 0,18$  ng/ml ( $p > 0,05$ ) and tireotropina  $3,0 \pm 2,0$  mkMe/ml ( $p > 0,05$ ), that testifies to stabilisation of the investigated hormones.

**Keywords:** premenopausal, total adnexectomy, hemostasis, hormones.

Поступила 06.09.2016 г.

## **ОПЫТ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЖЕНЩИН С МИОМОЙ МАТКИ БОЛЬШИХ РАЗМЕРОВ**

**Михалевич С.И., Мардас А.В., Марковская Т.В, Недень Л.Ч.**  
*ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г.  
Минск, Республика Беларусь*

**Резюме.** Несмотря на значительный объём исследований, причины возникновения и прогрессирования роста миомы матки остаются до конца не выясненными. Также следует отметить, что мало изучены возможности пролонгирования беременности при очень больших размерах миоматозных узлов, наличии множественного миоматозного изменения матки, выбор оптимальных методов ведения, сроков и способов родоразрешения, прогнозирования исхода беременности у женщин с миомой матки больших размеров. Не установлено взаимовлияние течения беременности и миомы матки при определенных видах локализации миомы. Недостаточно определена значимость влияния инфекционного фактора на течение беременности при миоме матки. В связи с вышеизложенным, вопросы тактики ведения и родоразрешения путем операции

кесарева сечения в сочетании с реконструктивно-пластической операцией на матке у беременных с миомой матки, особенно больших размеров, являются на сегодняшний день весьма актуальными.

**Ключевые слова:** беременность, миома матки больших размеров, тактика ведения беременности, способ родоразрешения, реконструктивно-пластическая операция на матке, кесарево сечение.

**Введение.** Среди многочисленных проблем в акушерско-гинекологической практике сочетание миомы матки и беременности занимает особое место и является тяжелой акушерской патологией. При этом в последние годы отмечена тенденция к увеличению частоты миомы матки и омоложению заболевания [7, 15]. Частота обнаружения миомы матки у беременных достигает 0,5–7% [6, 11, 14]. Нередко у женщин 20–25 лет миома матки характеризуется быстрым ростом, образованием множественных миоматозных узлов, увеличением их размеров во время беременности [9, 10]. Значимость проблемы также обусловлена и прогрессивно увеличивающимся удельным весом этой патологии в структуре осложненной течения беременности. Это угроза прерывания в различные сроки беременности, самопроизвольные аборт, преждевременные роды, плацентарная недостаточность (ПН), синдром задержки развития плода (СЗРП), аномалии положения и предлежания плода, нарушение питания и некроз миоматозных узлов [4, 5, 7, 12, 14]. Роды и послеродовой период у беременных с миомой матки нередко осложняются несвоевременным излитием околоплодных вод, слабостью и дискоординацией родовой деятельности, ранним послеродовым кровотечением и субинволюцией матки [2, 9, 12]. Осложненное течение беременности и родов требует строго дифференцированного подхода к ведению беременных с миомой матки больших размеров и определяет индивидуальную акушерскую тактику в каждом конкретном случае. Не однозначно трактуются вопросы о необходимости и возможности миомэктомии во время беременности [5, 8, 14]. Наличие миомы матки больших размеров, по-прежнему, является показанием для расширения объема операции при кесаревом сечении до ампутации и/или экстирпации матки [2, 3, 5], поэтому необходима дальнейшая разработка и обоснование тактики ведения беременности и способов родоразрешения беременных женщин с миомой матки больших размеров.

**Материалы и методы исследования.** Проведено проспективное динамическое контролируемое псевдорандомизированное исследование, в которое включены 54, составившие основную группу, с верифицированным диагнозом миомы матки больших размеров при наличии или отсутствии инфекционно-воспалительных заболеваний, с выявленным ростом миоматозных узлов, из них 28 беременных с миомой матки больших размеров с выявленной инфекцией (группа А) и 26 без нее (группа В). Все вошедшие беременные женщины с миомой матки находились на лечении в отделении патологии беременных № 2 ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» в 2010–2012 гг. В контрольную группу включены 30 женщин с физиологическим течением беременности в те же гестационные сроки (группа С). С учетом специфики каждого триместра обе группы (основная и контрольная) были разделены на три подгруппы.

В исследовании использованы следующие методы обследования: клинические, акушерско-гинекологические, гормональные, ультразвуковые, иммунологические, гистологические, исследования для определения наличия инфекции (методом полимеразной цепной реакции).

Статистическая обработка проведена с использованием стандартного пакета программ «STATISTIKA» (версия 6.0). Результаты обследования в зависимости от распределения признаков обработаны методами непараметрического анализа с использованием критериев: Манна–Уитни, дисперсионного анализа для оценки достоверности различий выборок при  $p < 0,05$ . Описание связи между переменными производили по результатам корреляционного анализа по Спирмену ( $r$ ). С помощью программы SPSS, используя метод бинарной логической регрессии, рассчитали вероятность наступления события ( $p$ ).

**Результаты исследования и обсуждение.** Клиническая характеристика обследованных женщин. Средний возраст беременных группы А составил  $32,1 \pm 4,3$  лет; группы В –  $33,2 \pm 5,1$  лет; группы С –  $29,7 \pm 4,4$  лет ( $p > 0,05$ ). Первородящие в основной группе исследования составили 61,1% (33), повторнородящие – 38,9% ( $p > 0,05$ ). В анамнезе до беременности были нарушения менструального цикла от момента становления до начала данной беременности у 27,8% пациенток, что проявлялось в виде альгодисменореи в 16,7%, в виде меноррагии – в 7,4%, в виде олигоменореи – в 3,7% и гипоменореи – в 1,7% случаях. Анализ сопутствующей экстрагенитальной патологии выявил, что у пациенток с миомой матки больших размеров наиболее часто встречались заболевания органов дыхания – у 22 (40,7%), заболевания сердечно-сосудистой системы – у 23 (42,6%), желудочно-кишечного тракта – у 10 (18,5%), мочевыделительной системы – у 11 (20,4%), заболевания эндокринной системы – у 13 (24,1%), органов зрения – у 18 (33,3%), нарушение жирового обмена – у 4 (7,4%), патология печени – у 6 (11,1%), варикозная болезнь – у 7 (13%) беременных. Воспалительные заболевания органов малого таза встречались у 11 (20,4%) пациенток с миомой матки больших размеров, эрозия шейки матки – у 24 (44,4%), различные нарушения менструальной функции – у 15 (27,8%), ИППП – у 28 (51,9%), у 3 (5,6%) женщины миома матки больших размеров сочеталась с пороками развития матки. Анализ репродуктивной функции показал, что 19 (35,2%) пациенток с миомой матки больших размеров в анамнезе не имели беременностей. Наиболее частым исходом предыдущих беременностей у пациенток с миомой матки больших размеров был искусственный аборт у 23 (42,6%) пациенток, неразвивающаяся беременность отмечалась в анамнезе у 9 (16,7%) беременных. Давность заболевания 5 лет и более отмечалась у 10 (18,5%) пациенток. В группе А на фоне инфицирования отмечено укорочение периода развития и роста миоматозных узлов по сравнению с группой В. В результате исследования у пациенток были отмечены следующие осложнения: анемия – у 24 (44,4%), гестоз – у 7 (13%), угроза прерывания – у 45 (83,3%), нарушения фетоплацентарного кровотока – у 25 (46,3%), СЗРП – у 8 (14,8%), хроническая гипоксия плода – у 10 (18,5%), предлежание петель пуповины – у 1 (1,9%), низкая плацентация – у 2 (3,7%), метаболический синдром – у 4 (7,4%), многоводие – у 7 (13%), маловодие – у 3 (5,6%), холестатический гепатоз – у 1 (1,9%), тазовое предлежание – у 4 (7,4%), неправильное положение плода – у 3 (5,6%) беременных.

При изучении плодово-маточного кровотока из 54 наблюдаемых у 23 (42,6%) беременных отмечалось его нарушение легкой степени, и у 2 (3,7%) беременных средней степени. ПН встречалась у 13 беременных с миомой матки больших размеров и инфекцией и у 12 с миомой матки больших размеров и без инфекции. Определяющими факторами развития ПН у пациенток группы А

(миома + инфекция) явились ИППП и множественная миома, которая была выявлена в 8 (61,5%) случаях из 13. У 9 (69,2%) беременных женщин наблюдались нарушения питания миоматозного узла, в виде структурных изменений по данным ультразвукового исследования, что в последующем нашло подтверждение при гистологическом исследовании данных миоматозных узлов. Своевременно назначенная терапия позволила пролонгировать беременность до доношенного срока. Одним из определяющих факторов развития ПН в группе В (миома/без инфекции) явилось расположение плаценты по отношению к миоматозным узлам. Полученные данные показывают, что ПН, отмеченная нами у 9 (75%) из 12 беременных при локализации плаценты в проекции узла, развивалась достоверно чаще, чем при локализации плаценты вне проекции узла ( $p < 0,05$ ).

При патоморфологическом исследовании плацент были выявлены признаки микротромбоза у 6 (11,5%), кровоизлияния – у 9 (17,3%), истощение плаценты – у 4 (7,7%), сужение ее межворсинчатого пространства – у 14 (26,9%), гипоплазия концевых ворсин и их неправильное расположение в межворсинчатом пространстве – у 17 (32,7%), повышенное отложение фибриноида и фибриноидное перерождение эпителия ворсин, стромы и стенок сосудов – у 13 (25%), бедность кровеносными сосудами створковых и терминальных ворсин – у 12 (23,1%) беременных. Из 52 исследованных плацент в 6 (11,5%) случаях был гнойный хориодецидуит, в 12 (23,1%) случаях имел место паритетальный серозный децидуит, в 21 (38,9%) случае наблюдались острые или хронические гипоксические изменения в плаценте в виде ангиопатии, фибриноидной трансформации ворсин, отежной плацентарной ткани. В 13 (25%) случаях плаценты были без видимых воспалительных изменений, все пациентки из группы В. При проведении данного исследования было выявлено, что в 39 (75%) случаях плаценты были зрелыми, а в 13 (25%) случаях – незрелыми. Проведенная плацентометрия позволила установить снижение органометрических параметров плаценты (уменьшение ее средней массы и средних размеров) особенно при локализации в проекции миоматозного узла.

При гормональном исследовании у женщин с миомой матки больших размеров при наличии инфекции и без нее имелось достоверное повышение уровня прогестерона в периферической крови в 18–22 недели беременности ( $p = 0,000166$ ,  $p < 0,05$ , U-тест Манна–Уитни) по сравнению с группой контроля. В группах А и В по уровню прогестерона в периферической крови не было выявлено статистически значимых различий ( $p = 0,3218$ ,  $p > 0,05$ , U-тест Манна–Уитни). У женщин в группах А и В наблюдалось снижение уровня прогестерона в периферической крови в 35–37 недель беременности относительно II триместра, но статистически не отличался от группы контроля ( $p > 0,05$ ). В основной и контрольной группах не установлены статистически значимых различий в уровнях эстрадиола на протяжении всей беременности ( $p > 0,05$ ).

При обследовании на наличие инфекции беременных с миомой матки больших размеров выявлено наличие вирусов и бактерий в 51,28% случаев с преимущественным обнаружением микoureapлазмы (28,6%). При исследовании уровня рецептора р55 ФНО в периферической крови и моче у 39 пациенток с миомой матки больших размеров в сроки от 18–22, 23–33, 34–39 недели беременности имелось достоверное увеличение содержания р55 в плазме крови, диапазон колебаний в группе А составил 1,7 (1,3–2,5) нг/мл ( $p < 0,05$ ) и диапазон

колебаний в группе В – 1,6 (1,4–2,1) нг/мл ( $p < 0,05$ ) по сравнению с таковым у практически здоровых беременных (группа С) 1,25 (1,2–1,4) нг/мл. В группах А и В по содержанию уровня р55 в плазме крови не было выявлено статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ). При исследовании уровней рецептора р55 в моче у беременных группы А и В наблюдалось достоверное увеличение содержания р55 в моче в группе А 5,95 (2,4–14,6) нг/мл ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой контроля. В группах С и В по содержанию уровня рецептора р55 в моче не было выявлено статистически значимых различий 3,2 (1,7–6,6) нг/мл ( $p > 0,05$ ). Выявленные достоверные отличия в концентрации р55 в моче в группах А и В ( $p < 0,05$ ) свидетельствовали о наличии инфекционного процесса, и у пациенток группы А концентрация р55 отличалась в 1,98 и в 3,6 раза от групп В и С соответственно. При выполнении корреляционного анализа обнаружена умеренная обратная корреляционная зависимость между содержанием р55 в моче и наличием микст-инфекции ( $r = -0,35$  по Спирмену;  $p = 0,034646$ ). При изучении состояния новорожденных детей от женщин с миомой матки больших размеров и инфекцией позволило выявить прямую корреляционную зависимость между возникновением патологии новорожденного и уровнем р55 в моче их мам во время беременности ( $r = 0,24$  по Спирмену;  $p = 0,0491$ ). У 11 (20,4%) детей, рожденных беременными с миомой матки больших размеров и инфекцией, был выставлен диагноз ВУИ: стафилококковая, энтерококковая и хламидийная инфекция; врожденная пневмония неуточненной этиологии; нарушения периода адаптации в виде неонатальной желтухи и неврологической симптоматики; маловестность к сроку гестации; асфиксия умеренной степени.

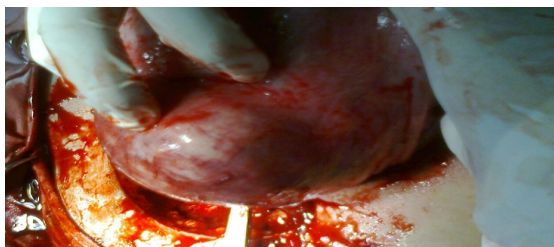
Концентрация ИЛ-8 оказалась в 1,75 раза выше в плазме крови у беременных группы А 10,3 (7–12,5) ( $p < 0,05$ ) в сравнении с группой контроля. В группах С и В при сравнении концентрации ИЛ-8 в плазме крови не было выявлено статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ). Отличия динамики продукции ИЛ-8 отмечались в моче, наблюдалось повышение данного параметра у беременных основной группы, в группе А 23,3 (14,25–69,05) ( $p < 0,05$ ) и в группе В 21,3 (7,2–42,2) ( $p < 0,05$ ), чем у здоровых беременных, в группе С 7,0 (7,0–7,4), что в 6,4 и 4,7 раза соответственно отличается от группы контроля. Тест Манна–Уитни не показал достоверного различия в группах А и В по уровню ИЛ-8, как в плазме крови, так и в моче.

Средние уровни СРБ в сыворотке крови у беременных основной группы 7,05 (5,4–12,9) мг/мл и 6,3 (5,1–7,6) мг/мл был достоверно выше, чем в группе контроля 1,5 (1,3–1,8) мг/мл ( $p < 0,05$ ). Концентрация АСЛЮ в сыворотке крови у беременных в группе А 78,1 (68,3–129,8) МЕ/мл и В 97,4 (47,2–111,7) МЕ/мл соответственно и был достоверно выше, чем в группе С 18,6 (16,3–23,1) МЕ/мл ( $p < 0,05$ ). Также были выявлены изменения показателей гемостаза в основной группе в виде повышения содержания фибриногена в сравнении с группой контроля ( $p < 0,05$ ). При динамическом изучении гемограммы установлено отсутствие достоверных изменений показателей лейкоцитарной формулы, однако было отмечено увеличение содержания лейкоцитов ( $p < 0,05$ ) и скорости оседания эритроцитов ( $p < 0,05$ ) относительно группы С.

Из 54 беременных основной группы родили 52 женщины в ГУ «РНПЦ «Мать и дитя», 2 пациентки были госпитализированы в другие стационары, где им было выполнено кесарево сечение с надвлагалищной ампутацией матки. Самостоятельные роды в основной группе – у 13 (25%) женщин. Операцией

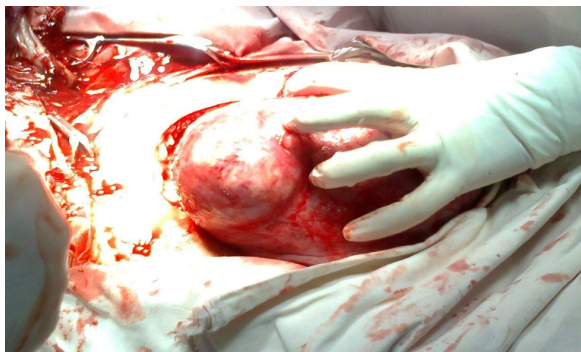
кесарево сечение родоразрешены 39 (75%) беременных. Все женщины основной группы родоразрешались в плановом порядке, кроме 2 (5,4%) пациенток, которые нуждались в экстренной операции в одном случае в связи с преждевременным излитием околоплодных вод, а в другом – по поводу острой внутриутробной гипоксии плода. Показания к хирургическому родоразрешению: наличие низко расположенных узлов (шеечное – 1 (1,9%), перешеечное – 3 (5,8%)), низкое расположение – 5 (9,6%)), миомы матки больших размеров при разной локализации узлов – 26 (50%), одиночной миомы матки больших размеров – 11 (21,2%), сочетание миомы и имеющегося рубца на матке после предыдущего кесарева сечения – 3 (5,8%), тазового предлежания плода – 2 (3,8%), поперечного положения плода – 1 (1,9%), экстрагенитальной патологии – 6 (11,5%), крупного плода – 1 (1,9%), ХФПН – 7 (13,5%), СЗРП – 4 (7,7%), предлежания петель пуповины – 1 (1,9%), кисты яичника – 1 (1,9%).

При исследовании выявлено, что у 39 женщин размеры наибольшего миоматозного узла составляли от 5 до 15 см в диаметре, у 12 пациенток – от 10 до 15 см, у 27 обследованных – от 5 до 10 см. После операции кесарево сечение оказалось, что линейные размеры удаленных миоматозных узлов были на 2–3 см больше, чем размеры этих же узлов, полученные по данным УЗИ. В 29,6% случаев количество узлов было большим, чем отмечено по данным УЗИ до операции. Интраоперационно были обнаружены субсерозные узлы у 4 обследуемых, субсерозно-интерстициальные – у 24, интерстициальные – у 15 и 2 пациентки имели субмукозно-интерстициальные миоматозные узлы больших размеров (от 5 до 11 см в диаметре). У всех обследованных узлы располагались в теле матки, локализуясь по передней стенке у 26 пациенток, по задней стенке матки – у 8, по боковой стенке матки – у 27, у дна матки – у 7. Таким образом, преимущественно отмечалась локализация по передней и боковой стенкам (98,1%). У 1 беременной с миомой матки больших размеров отмечалось шеечное расположение миоматозного узла, у 3 – шеечно-перешеечное (рис. 4), у 5 – низкое (рис. 3). У 22 обследованных была выявлена множественная миома матки (рис.2), у 32 – одиночные миоматозные узлы больших размеров (рис. 1).



**Рисунок 1 – Одиночный субсерозно-интерстициальный миоматозный узел**





**Рисунок 2 – Множественные субсерозно-интерстициальные миоматозные узлы**



**Рисунок 3 – Миоматозный узел в области нижнего сегмента**



**Рисунок 4 – Шеечное расположение миоматозного узла после извлечения плода. Матка отведена кпереди**

Срок родоразрешения путем операции кесарева сечения или родов в среднем составил  $38,17 \pm 1,02$  недель. Производилась лапаротомия по Пфанненштилю, Джоел–Кохену либо нижняя срединная лапаротомия. Разрез на матке определялся с учетом расположения узлов и бережного извлечения плода и, как правило, в нижнем сегменте. В 2 случаях прибегали к корпоральному кесареву сечению. Извлекали плод, затем плаценту, проводили кюретаж слизистой полости матки, вводили в мышцу матки 5 ЕД окситоцина, 1,0 мл метилэргометрина или его аналогов внутривенно струйно и далее 10 ЕД окситоцина титровали внутривенно капельно в течение последующих 4–6 часов в послеоперационном периоде. Обязательно выполнялся гемостаз углов раны на матке. Рана на матке после кесарева сечения не ушивалась до момента удаления последнего узла, так как при этом имелась возможность контролировать рукой локализацию узлов, а затем места миометрия в области удаленных узлов после ушивания. Перевязку маточных артерий проводили с двух сторон при величине миоматозных узлов более 8 см и кровопотери интраоперационно более 1000 мл и при локализации миоматозного узла в нижнем сегменте, шейке матки, боковых стенках. В случае патологической кровопотери с целью восполнения факторов свертывающей и противосвертывающей систем использовали СЗП интраоперационно. Все разрезы на матке для удаления выполнялись с учетом расположения мышечных волокон. При шеечном и шеечно-перешеечном расположении узлов как по передней, так и по задней стенках выполнялся поперечный разрез на матке. При интралигаментарном расположении узла возможно рассечение круглой, при необходимости – собственной связки яичника. При субсерозных узлах на широком основании и субсерозно-интерстициальных узлах миомэктомия осуществлялась с разрезом капсулы по верхнему или нижнему полюсу узла и его вылушивание, частично острым и частично тупым путем, подтягивая узел с помощью зажима. В дальнейшем послойно ушивали ложе узла двурядным швом в зависимости от величины интерстициального компонента. Считали очень важным произвести тщательное лигирование сосудов перед извлечением нижнего полюса опухоли. При субсерозных узлах на тонком основании ножка узла прошивалась и перевязывалась у основания с последующим отсечением узла. Во всех 39 случаях удаляли все миоматозные узлы. При выборе шовного материала отдавали предпочтение синтетическим длительно рассасывающимся нитям. Вопросы дренирования брюшной полости решались в каждом случае индивидуально. При наличии обширной раневой поверхности и значительной кровопотери  $> 1000$  мл с целью контроля гемостаза проводили дренирование брюшной полости на 1–2 суток с последующим удалением дренажных трубок.

Длительность операции составляла от 17 до 202 мин. Кровопотеря при операции кесарева сечения в сочетании с РПО на матке у больных с миомой матки колебалась от 500 до 1900 мл, в среднем  $985,14 \pm 315,32$  (500–1900) мл. Осложнения после кесарева сечения наблюдались у 23 (62,2%) женщин в виде анемии – у 20 (54,1%), позадиаточной гематомы – у 3 (8,1%), которые не потребовали повторного оперативного вмешательства. Динамическое наблюдение за инволюцией матки в послеоперационном периоде показало, что скорость данного процесса зависела от величины удаленных узлов и их локализации. Так при удалении интрамурально расположенных узлов инволюция

шла более медленными темпами к 6–7 суткам, чем у женщин с удаленными субсерозными узлами. Средняя продолжительность пребывания родильниц на койке после операции составила  $9,51 \pm 3,36$  (8 (5–21)) дней.

Самостоятельные роды были у 13 (25%) женщин, 4 – повторнородящие, 9 – первородящие. Осложнения во время родов были выявлены только у первородящих в виде слабости родовой деятельности (в 2 наблюдениях) и преждевременного излития околоплодных вод (в 1 наблюдении). Размер миоматозных узлов был от 5 до 8 см, располагались в основном по передней стенке, ближе ко дну матки. Все узлы были субсерозные, интерстициальные и субсерозно-интерстициальные.

Показатели физического развития новорожденных у матерей основной и контрольной группы не отличались.

В отдаленные сроки после реконструктивно-пластических операций на матке во время кесарева сечения (0,6–1 год) не было выявлено роста миоматозных узлов, констатирована достоверно высокая продолжительность полноценной лактации ( $7,44 \pm 3,02$  мес.), по сравнению с контингентом родильниц с миомой матки, которым не проводилась миомэктомия. Различий в сроках лактации между женщинами с единичными или множественными миомами не получено. Становление характера менструального цикла после родов было тесно связано с лактацией, так у 31 женщины из 52 менструации восстановились в первые три месяца. После самостоятельных родов в дальнейшем размеры узлов в течение 1 года были прежними (большими), что требовало решения вопросов, как лечения, так и возможностей репродуктивного прогноза.

#### **Выводы:**

1. Беременность протекала с осложнениями у всех женщин с миомой матки больших размеров в 100% случаях. Течение беременности у женщин с миомой матки больших размеров сопровождалось: угрозой прерывания – в 83,3% случаях, фетоплацентарной недостаточностью – в 46,3%, СЗРП – в 14,8%, ХВГП – в 18,5% и протекало на фоне наличия инфекции в 51,28% случаев с преимущественным выявлением (28,6%) микоплазмы. Установлены критические сроки по невынашиванию беременности у первородящих – 10–12, 18–20, 24–26, 28–30, 34–36 недель, у повторнородящих – 10–12, 15–16, 21–23 и 30–34 недели.

2. Ведение беременности и родов у женщин с миомой матки больших размеров должно обеспечиваться учреждениями здравоохранения III уровня (областные роддома, перинатальные центры) и РНПЦ «Мать и дитя», где квалифицированную помощь могут оказывать врачи высшей квалификационной категории, владеющие техникой сложных оперативных вмешательств.

3. У пациенток с миомой матки больших размеров беременность протекает на фоне повышенного содержания прогестерона во II триместре, что обеспечивает понижение чувствительности миометрия к окситоцину «эффект поддержания беременности». У женщин с миомой матки больших размеров при наличии инфекции и без нее установлено снижение уровня прогестерона в периферической крови в III триместре беременности до значений, достоверно не отличающихся от показателей в группе контроля. При этом течение беременности у женщин с миомой матки больших размеров не сопровождается достоверными изменениями уровней эстрадиола во II и III триместрах по сравнению с группой здоровых женщин. Не выявлено влияния инфекционного

фактора на синтез прогестерона и эстрадиола во время беременности у женщин с миомой матки больших размеров, так как беременность у женщин с миомой матки больших размеров протекала на фоне повышенного содержания прогестерона в группе А 239,24 (223,2465–323,465) нмоль/л ( $p=0,000553$ ,  $p<0,05$ , U-тест Манна–Уитни) и в группе В 295,48 (227,98–344,33) нмоль/л ( $p=0,000166$ ,  $p<0,05$ , U-тест Манна–Уитни) по сравнению с физиологически здоровыми беременными (группа С) 90,63 (77,09–152,34) нмоль/л), в связи с чем данные пациентки не нуждались в применении гестагенов для лечения угрозы прерывания беременности и фетоплацентарной недостаточности.

4. На фоне наличия инфекции (преимущественно микоуреаплазмы) течение беременности сопровождается более быстрым ростом миоматозных узлов в диаметре и трофическими нарушениями в миоматозных узлах по данным ультразвукового исследования с последующим подтверждением результатами гистологического исследования удаленных миоматозных узлов. Деструктивные изменения в узлах по данным гистологического исследования имели место в 9 (32,1%) случаях. Комплексная терапия с включением антибиотиков широкого спектра действия, дезинтоксикационной терапии, дезагрегантов позволяет добиваться клинической излеченности в случаях трофических нарушений и пролонгировать беременность до доношенной даже при наличии сохраняющихся изменений по данным ультразвукового исследования. В 16,7% случаев при расположении плаценты в проекции узлов и в 14,8% случаев при множественной миоме отмечены проявления фетоплацентарной недостаточности.

5. Течение беременности на фоне миомы матки больших размеров сопровождалось повышением интерлейкина-8 (ИЛ-8) и рецептора 1 типа фактора некроза опухоли (p55) в биологических средах, уровня лейкоцитов, скорости оседания эритроцитов (СОЭ), концентрации фибриногена, СРБ и АСЛО как у пациенток с выявленной инфекцией, так и у пациенток без инфекции, что несомненно повышает риск роста миоматозных узлов, а также приводит к нарушению формирования фетоплацентарной системы. Исследование уровня рецептора p55 в моче – это высокоинформативный способ диагностики инфекции, при повышении которого целесообразно провести дообследование путем полимеразной цепной реакции для выявления вида инфекции и адекватного назначения комплексной терапии. Мониторинг показателя p-55 в моче является более информативным и неинвазивным методом диагностики по сравнению с исследованием его в плазме крови. Выявлена прямая корреляционная зависимость возникновения патологии новорожденных с увеличением показателя p55 ( $r=0,24$  по Спирмену;  $p=0,0491$ ).

6. Реконструктивно-пластическая операция на матке во время кесарева сечения, выполненная в оптимальные сроки с учетом состояния плода, позволяет, сохранить орган женщины – матку, выполнить 2 операции одновременно (кесарево сечение и реконструктивно-пластическую операцию на матке: миомэктомия, метропластика), избежать потери органа, как на этапе родов, так и в последующем, сохраняя репродуктивную функцию женщины. При проведении реконструктивно-пластических операций на матке во время кесарева сечения не отмечено увеличения частоты послеоперационных осложнений и ухудшения течения послеродового периода.

## Литература

1. Буянова, С.Н. Хирургическое лечение беременных с миомой матки / С.Н. Буянова, Т.Н. Сенчакова, Н.Д. Гаспарян // Вестн. Рос. ассоц. акушеров-гинекологов. – 1998. – № 3. – С. 83–86.
2. Вихляева, Е.М. О стратегии и тактике ведения больных с миомой матки / Е.М. Вихляева // Вестн. Рос. ассоц. акушеров-гинекологов. – 1997. – № 3. – С. 57–59.
3. Вихляева, Е.М. Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки / Е.М. Вихляева. – М. : Медпресс-информ, 2004. – 396 с.
4. Краснополяский, В.И. Лечение недостаточности лютеиновой фазы у женщин с невынашиванием беременности / В.И. Краснополяский, Л.С. Логутова, О.Ф. Серова // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2006. – № 3. – С. 66–71.
5. Краснополяский, В.И. Хирургическая и акушерская тактика при сочетании беременности с опухолями половых органов / В.И. Краснополяский, Л.С. Логутова, С.Н. Буянова // Акушерство и гинекология. – 2002. – № 2. – С. 41–45.
6. Кулаков, В.И. Миомэктомия и беременность / В.И. Кулаков, Г.С. Шмаков. – М. : Медпресс-информ, 2001. – 342 с.
7. Логутова, Л.С. Акушерская тактика при ведении беременности с миомой матки / Л.С. Логутова // Вестн. Рос. ассоц. акушеров-гинекологов. – 1999. – № 3. – С. 32–34.
8. Лапотко, М.Л. Ограносохраняющее лечение миомы матки : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / М.Л. Лапотко ; Беларус. гос. мед. ун-т. – Минск, 2010. – 21 с.
9. Лапотко, М.Л. Особенности течения беременности и родов при миоме матки / М.Л. Лапотко, А.С. Булаг // Репродуктив. здоровье в Беларуси. – 2010. – № 3. – С. 133–137.
10. Пересада, О.А. Миома матки и нарушения репродуктивной функции: механизм развития и возможности коррекции / О.А. Пересада // Медицина. – 2005. – № 4. – С. 19–23.
11. Савицкий, Г.А. Миома матки. Проблемы патогенеза и патогенетической терапии / Г.А. Савицкий, А.Г. Савицкий. – СПб. : Элби, 2000. – 237 с.
12. Татаров, А.С. Течение беременности, родов и послеродового периода у пациенток с миомой матки : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / А.С. Татаров ; С.-Петербург. мед. акад. последиплом. образования. – СПб., 2010. – 24 с.
13. Тихомиров, А.Л. Миома матки / А.Л. Тихомиров, Д.М. Лубин. – М. : Мед. информ. агентство, 2006. – 176 с.
14. Шмаков, Г.С. Миомэктомия во время беременности : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.01 / Г.С. Шмаков ; РАМН. Науч. центр акушерства, гинекологии и перинатологии. – М., 1997. – 39 с.
15. Cooper, N.P. Fibroids in pregnancy – common but poorly understood / N.P. Cooper, S. Okolo // Obstet. Gynecol. Surv. – 2005. – Vol. 60, № 2. – P. 132–138.

## EXPERIENCE OF PREGNANCY AND SURGICAL TREATMENT OF WOMEN WITH UTERINE MYOMA LARGER.

**Michalevich S.I., Mardas A.W., Markovskaya T.V., Neden L.Ch.**

*Belarusian Medical Academy of Post-graduate Education, Minsk, Belarus*

**Summary.** Despite a considerable amount of researches, the causes and progression of an uterine fibroid growth are not fully studied out. It should also be noted that not only studied the possibility of prolongation of pregnancy at a very large size fibroids, uterine myoma presence of multiple changes, the choice of optimal methods of reference, timing and mode of delivery, predict pregnancy outcome in women with uterine myoma larger. The interaction of pregnancy and uterine fibroids in certain types of fibroids localization is not applicable. The significance of the influence of infectious factors on the course of pregnancy in an uterine myoma is not enough determined. In connection with the above, issues and tactics of a delivery by caesarean

section in conjunction with a reconstructive plastic surgery on the uterus of women with uterine fibroids, especially of large sizes, are today highly relevant.

**Keywords:** pregnancy / a large size myoma of an uterus /tactics of pregnancy / delivery method / reconstructive-plastic operation on an uterus / Cesarean section.

Поступила 29.09.2016 г.

## **ОПТИМИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ВЕДЕНИЮ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЖЕНЩИН С МИОМОЙ МАТКИ БОЛЬШИХ РАЗМЕРОВ С ПРИМЕНЕНИЕМ РЕКОНСТРУКТИВНО-ПЛАСТИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ НА МАТКЕ ВО ВРЕМЯ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ**

**Михалевич С.И., Мардас А.В., Марковская Т.В, Недень Л.Ч.**

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

**Резюме.** Статья посвящена акушерской тактике и родоразрешению беременных с миомой матки больших размеров. В качестве больших рассматриваются субсерозные и интерстициальные миоматозные узлы диаметром более 5 см, и субмукозно-интерстициальные узлы диаметром свыше 4,5 см по данным ультразвукового исследования. Обследованы 54 беременных с опухолями матки. Пролонгирование беременности при выявлении миомы матки больших размеров до доношенной возможно.

Осложненное течение беременности и родов у женщин с миомой матки больших размеров требует индивидуального подхода в каждом конкретном случае. Реконструктивно-пластическая операция на матке во время кесарева сечения, выполненная в оптимальные сроки с оценкой состояния плода, позволяет улучшить репродуктивный прогноз, сохранить матку и получить желанного ребенка с наименьшим риском для матери. Исходы как оперативных, так и самопроизвольных родов были благоприятными как для матери, так и для их новорожденных.

**Ключевые слова:** беременность, миома матки больших размеров, реконструктивно-пластическая операция на матке, кесарево сечение.

**Введение.** В последние годы акушерам все чаще приходится решать вопрос о возможности пролонгирования беременности при ее сочетании с миомой матки. Это связано с тем, что женщин фертильного возраста, страдающих опухолями матки, из года в год становится все больше. Течение беременности, акушерская тактика, а также методы родоразрешения при этом имеют свои особенности. При этом миома матки является самой распространенной доброкачественной опухолью женских половых органов. Ее частота среди гинекологических заболеваний составляет 20–44% [2, 3]. В последнее время увеличивается число женщин репродуктивного возраста, страдающих миомой матки, а также возрастных первородящих. Таким образом, с одной стороны, миома матки значительно снижает репродуктивную функцию женщины. С другой стороны, увеличение числа пациенток фертильного возраста, страдающих этим заболеванием, возрастающая современная тенденция к планированию первой беременности в позднем репродуктивном возрасте после получения образования

и становления профессиональной карьеры, сталкивают акушеров-гинекологов с проблемой родоразрешения при миоме матки больших размеров. Отношение к миомэктомии во время кесарева сечения претерпело определенные изменения: в 50–60 гг., как правило, производилось удаление миоматозных узлов или при наличии большой миомы – гистерэктомия. В 70–80 гг., миомэктомия во время кесарева сечения не рекомендовалась из-за большого количества послеоперационных осложнений: гипотония матки, перитонит, септические осложнения [1]. С 1988 г. вновь начали широко прибегать к миомэктомии во время кесарева сечения. Снижение числа осложнений при этом связывают с повышением качества шовного материала, внедрением в акушерскую практику антибиотиков широкого спектра действия, улучшением анестезиологического пособия. На сегодняшний день при выборе объема вмешательства у женщин детородного возраста, заинтересованных в сохранении или восстановлении репродуктивной функции, следует придерживаться принципов реконструктивно-пластической консервативной хирургии [4, 5]. К радикальным операциям прибегают только в тех случаях, когда все другие возможности как хирургического, так и медикаментозного лечения исчерпаны [6].

**Материалы и методы исследования.** Проведено клинико – лабораторное обследование 54 пациенток, составивших основную группу, с верифицированным диагнозом миомы матки больших размеров при наличии или отсутствии инфекционно – воспалительных заболеваний, с выявленным ростом миоматозных узлов. Все вошедшие беременные женщины с миомой матки находились на лечении в ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» в 2010–2012 гг. В контрольную группу включены 30 женщин с физиологическим течением беременности в те же гестационные сроки. Критериями включения в исследование явились: беременность с наличием миомы матки больших размеров с выявленным ростом данных миоматозных узлов во время беременности с подтвержденным ультразвуковым исследованием (УЗИ) на фоне инфекций, передаваемых половым путем, выявленных методом ПЦР (полимеразная цепная реакция) или при их отсутствии. Все пациентки подписывали информированное согласие на проведение исследования. В качестве больших рассматриваются субсерозные и интерстициальные миоматозные узлы диаметром более 5 см, и субмукозно-интерстициальные узлы диаметром свыше 4,5 см по данным УЗИ.

Полиэтиологичность миомы матки придает особое значение всестороннему изучению анамнеза. По анализу данных изучения наследственности, условий жизни, возраста, вредных привычек, уровня образования, социального статуса и семейного положения группы наблюдаемых больных – были сопоставимы.

**Результаты исследования и обсуждение.** Из 54 обследованных беременных с миомой матки больших размеров родили 52 женщины в ГУ «РНПЦ «Мать и дитя». Самостоятельные роды были у 13 (25%) женщин. Операцией кесарево сечение родоразрешены – 39 (75%) беременных. Две пациентки с миомой матки больших размеров из основной группы были госпитализированы в другие стационары, где им было выполнено кесарево сечение в сочетании с надвлагалищной ампутацией матки. Все дети родились живыми.

При выборе тактики родов нами учитывались характер, расположение и структура узла миомы (по данным УЗИ), возраст пациентки, наличие экстрагенитальной патологии, акушерский анамнез, течение и осложнения данной беременности. Показаниями к кесареву сечению служили наличие

больших миом, размеры и локализации которых препятствовали родоразрешению через естественные родовые пути, выраженные дегенеративные изменения в узле, быстрый рост узла, сочетание рубца на матке с узлами больших размеров.

При постановке на учет по беременности до 12 недель были рекомендованы следующие мероприятия:

1. Пациентка с миомой матки и беременностью должна быть информирована о своем состоянии и участвовать в принятии решения по пролонгированию беременности; коллегиально решается вопрос о целесообразности пролонгирования беременности (лечащий врач, заведующий отделением, заместитель главного врача по медицинской части или главный врач).

2. Плановая госпитализация для решения вопроса о пролонгировании беременности.

3. Тщательный сбор анамнеза, включая наследственность.

4. Гемодинамические показатели (пульс и артериальное давление (АД)).

5. Осмотр молочных желез, оценка телосложения и оволосения, измерения роста, массы тела.

6. Акушерское обследование (высота дна матки (ВДМ), окружность живота (ОЖ), измерение размеров таза, ромба Михаэлиса, определение индекса Соловьева).

7. Бимануальное гинекологическое исследование.

8. I УЗИ плода и консультация генетика.

9. УЗИ миоматозных узлов с доплерометрией маточных сосудов.

10. Клинико-лабораторные исследования (общий анализ крови и мочи; биохимическое исследование крови (содержание в сыворотке крови общего белка, глюкозы, непрямого билирубина, мочевины, креатинина, ферритина, англострептолизина – О (АСЛО), С – реактивного белка (СРБ), активность аланин-аминотрансферазы (АЛАТ), аспартат-аминотрансферазы (АСАТ), щелочной фосфатазы); коагулограмма; d – димеры; группа крови и резус-фактор; бактериоскопия мазков из уретры и цервикального канала; бактериальный посев из уретры и цервикального канала на флору и чувствительность к антибиотикам; анализ крови на реакцию Вассермана; анализ крови на токсоплазмоз, краснуху, цитомегаловирус, герпес, инфекцию вызванную парвовирусом В19, листериоз, гепатиты В и С и другие (TORCH – инфекции); исследование кала на гельминты; исследование крови на ВИЧ – инфекцию).

11. Электрокардиограмма (ЭКГ).

12. Консультация следующих врачей: терапевт, эндокринолог, офтальмолог, оториноларинголог, стоматолог. В случае выявления экстрагенитальной патологии объем мероприятий должен быть расширен по профилю имеющейся патологии согласно действующим протоколам обследования и лечения.

13. Выявление инфекций передающихся половым путем (ИППП) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), определение интерлейкина-8 (ИЛ-8), рецептора ФНО (р55).

14. Кольпоскопия.

15. Определение уровня гормонов в сыворотке крови (прогестерон).

16. Терапия (по показаниям), направленная на пролонгирование беременности (физический, психический и сексуальный покой; психотерапия, седативные средства, магнийсодержащие лекарственные средства; по показаниям



спазмолитическая терапия (дротаверин гидрохлорид, папаверин гидрохлорид, магния сульфат).

17. Патогенетически обоснованная гормональная терапия в зависимости от причин угрозы прерывания беременности и срока беременности. Дозы лекарственных средств подбираются индивидуально под контролем клинических и лабораторных показателей.

18. При выявлении возбудителей инфекции назначение комплексного лечения, включая специфическое антибактериальное лечение после 12 недели беременности, противовирусное лечение при наличии вирусной инфекции в соответствии с существующими протоколами лечения.

Дальнейшая госпитализация была рекомендована в 18-20 недель беременности для проведения следующих мероприятий:

1. II УЗИ плода и консультация генетика.
2. УЗИ миоматозных узлов с доплерометрией маточных сосудов.
3. Бимануальное гинекологическое исследование.
4. Клинико – лабораторные исследования.
5. Выявление ИППП методом ПЦР, определение ИЛ-8, р55.
6. Определение уровня гормонов в сыворотке крови (прогестерон).
7. Гормональная терапия по показаниям.

8. Терапия (по показаниям), направленная на пролонгирование беременности и улучшение фетоплацентарного кровотока (лекарственные средства антиагрегантного и антикоагулянтного действия, метаболическая терапия, мембраностабилизаторы, токолитики и лекарственные средства спазмолитического действия).

9. Анализ крови на реакцию Вассермана.

Также была рекомендована госпитализация в 28-32 недели с целью:

1. УЗИ плода.
2. УЗИ видимых миоматозных узлов с доплерометрией маточных сосудов.
3. Бимануальное гинекологическое исследование.
4. Клинико – лабораторные исследования.
5. Выявление ИППП методом ПЦР, определение ИЛ-8, р55.
6. Определение уровня гормонов в сыворотке крови (прогестерон).
7. Гормональная терапия по показаниям.

8. Терапия (по показаниям), направленная на пролонгирование беременности и улучшение фетоплацентарного кровотока (лекарственные средства антиагрегантного и антикоагулянтного действия, метаболическая терапия, мембраностабилизаторы, токолитики и лекарственные средства спазмолитического действия).

С целью подготовки к операции или родам пациентки были госпитализированы в 37-38 недель в стационар. Из 54 беременных пациенток с миомой матки больших размеров 39 были госпитализированы в отделение патологии беременности с целью предоперационного обследования, которое включало:

1. Тщательный сбор анамнеза, включая наследственность.
2. Гемодинамические показатели (пульс и АД).
3. Осмотр молочных желез, оценка телосложения и оволосения, измерения роста, массы тела.

4. Акушерское обследование (ВДМ, ОЖ, измерение размеров таза, ромба Михаэлиса, определение индекса Соловьева)
5. Бимануальное гинекологическое обследование.
6. Выслушивание сердцебиения плода, определение положения плода.
7. УЗИ плода с доплерометрией.
8. УЗИ миоматозных узлов с доплерометрией маточных сосудов.
9. КТГ в динамике.

10. Лабораторные исследования (общий анализ крови и мочи, биохимическое исследование крови, коагулограмма, d – димеры, группа крови и резус-фактор, бактериоскопия мазков из уретры и цервикального канала, бактериальный посев из уретры и цервикального канала на флору и чувствительность к антибиотикам, анализ крови на реакцию Вассермана, на ВИЧ – инфекцию).

11. При выявлении экстрагенитальной патологии объем исследований должен быть расширен по профилю имеющейся патологии.

12. Кольпоскопия.

Предоперационная подготовка также включала:

1. Психопрофилактическую подготовку к оперативным родам с расширенным объемом вмешательства (кесарево сечение, миомэктомия с реконструкцией органа).

2. Назначение седативных препаратов.

3. Отмену антикоагулянтов за 10-12 часов до планируемой операции.

4. При миоматозных узлах, размеры которых превышают 7-8 см, а также при прогнозировании интраоперационной кровопотери более 1000 мл, планировалась инфузия свежемороженой плазмы (СЗП) из расчета 15 мг/кг массы на случай своевременного восполнения про- и антикоагулянтов по ходу оперативного вмешательства.

Родоразрешение пациенток проводилось в 38-39 недель беременности.

Показание для выполнения реконструктивно – пластических операций (РПО) на матке во время кесарева сечения:

1. Наличие одиночной или множественной миомы матки больших размеров, независимо от локализации данных узлов.

Противопоказания для применения:

1. Онкологические заболевания матки и придатков.

2. Миома матки больших размеров с диффузным ростом.

Преимущества реконструктивно-пластических операций на матке: миомэктомия, метропластика.

1. Сохранение рецепторного органа женщины – матки.

2. Улучшение последующего репродуктивного прогноза.

3. Выполнение 2-х операций одновременно (кесарево сечение и РПО на матке: миомэктомия, метропластика).

Самостоятельные роды были у 13 (25%) женщин. Операцией кесарево сечение родоразрешены – 39 (75%) беременных. Все женщины родоразрешались в плановом порядке, кроме 2 (5,4%) пациенток, которые нуждались в экстренной операции в одном случае в связи с преждевременным излитием околоплодных вод, а в другом – из-за острой внутриутробной гипоксии плода во время беременности, о чем свидетельствовало резкое ухудшение данных кардио – мониторингового наблюдения. Показаниями к хирургическому родоразрешению были

– низко расположенные узлы (шеечное – 1 (1,9%), перешеечное – 3 (5,8%)), низкое расположение – 5 (9,6%), множественная миома матки больших размеров или множественная миома матки один из узлов больших размеров 26 (50%), одиночная миома матки больших размеров 11 (21,2%), рубец на матке после операции кесарева сечения 3 (5,8%), тазовое предлежание плода 2 (3,8%), возрастная первородящая 4 (7,7%), поперечное положение плода 1 (1,9%), экстрагенитальная патология 6 (11,5%), острая гипоксия плода 2 (3,8%), крупный плод 1 (1,9%), ХФПН 7 (13,5%), СЗРП 4 (7,7%), предлежание петель пуповины 1 (1,9%), киста яичника 1 (1,9%). Следует отметить, что операция кесарево сечение проводилась как по абсолютным, так и по суммарным относительным показаниям. Несмотря на множественные миоматозные узлы, деформирующие полость матки, низкое их расположение показаний для расширения объема операции до ампутации или экстирпации не было.

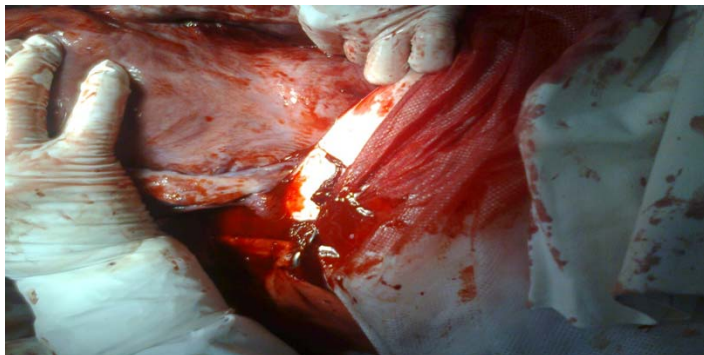
При оперативном вмешательстве у 39 пациенток применялась регионарная анестезия: спинальная – 31 женщинам. У 8 женщин был использован эндотрахеальный наркоз из-за противопоказаний к регионарной анестезии.

В большинстве наблюдений чревосечение осуществлялось по Пфанненштилю у 35 беременных женщин с миомой матки больших размеров с иссечением старого послеоперационного рубца при необходимости. У 2 пациенток было выбрано кесарево сечение по Джоел-Кохен, также стоит отметить, что у 2 женщин в виду расположения на передней стенке в области предстоящего разреза узлы миомы представляли затруднения для операции, поэтому кесарево сечение в этих случаях проводилось после миомэктомии через ложе узла.

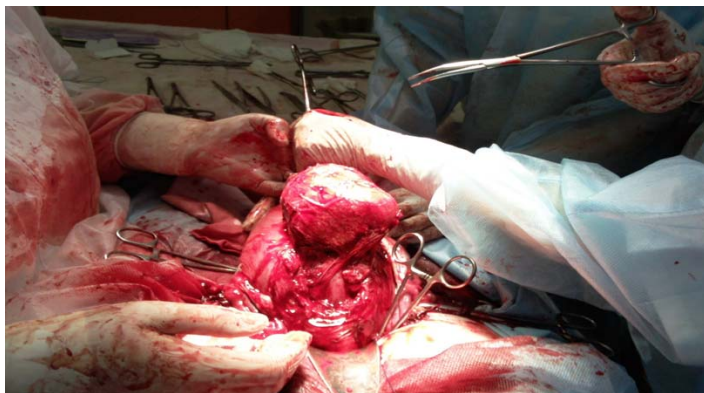
Пациенток с миоматозными узлами больших размеров, удаленных во время кесарева сечения, было 39 человек. При исследовании выявлено, что у 39 женщин размеры наибольшего миоматозного узла составляли от 5-15 см в диаметре, у 12 пациенток – от 10-15 см, у 27 обследованных – от 5 до 10 см. Следует отметить, что результаты визуальной оценки линейных размеров удаленных миоматозных узлов на операции с данными ультразвукового исследования показали, что при больших размерах миоматозных узлов отклонения составили от 2 до 3 см, то есть узлы на 2-3 см больше размеров, которые мы получали при ультразвуковом исследовании. В 29,6% случаев количество узлов было большим, чем отмечено по данным УЗИ до операции.

Интраоперационно были обнаружены субсерозные узлы у 4 обследуемых, субсерозно – интерстициальные – у 24, интерстициальные – у 15 и 2 пациентки имели субмукозно – интерстициальные миоматозные узлы больших размеров (от 5 до 11 см в диаметре).

У большинства (54) обследованных узлы располагались в теле матки, локализуясь по передней стенке у 26 пациенток, по задней стенке матки – у 8, по боковой стенке матки – у 27, у дна матки – у 7. Таким образом, наиболее часто отмечалась локализация по передней и боковой стенкам. У 1 беременной с миомой матки больших размеров отмечалось шеечное расположение миоматозного узла, у 3 – шеечно – перешеечное (рис 1,2,3,4,5), у 5 – низкое.



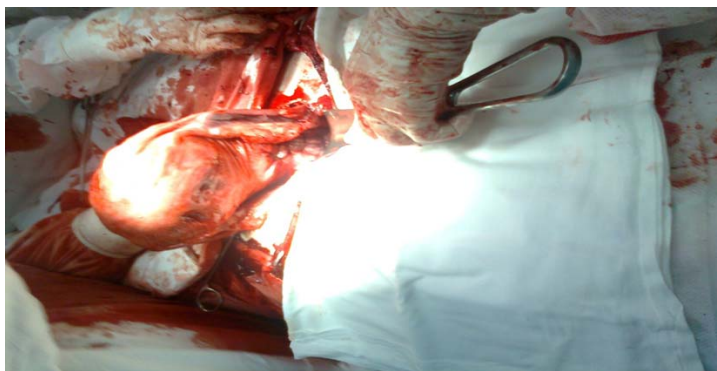
**Рисунок 1 – Шеечное расположение миоматозного узла после извлечения плода. Матка отведена кпереди**



**Рисунок 2 – Энуклеация шеечного миоматозного узла**



**Рисунок 3 – Формирование задней стенки шейки матки после удаления шеечного миоматозного узла**



**Рисунок 4 – Сформированная задняя стенка шейки матки после удаления**

У 22 обследованных была выявлена множественная миома матки, у 32 – одиночные миоматозные узлы больших размеров.

Анестезиологическое пособие определялось в зависимости от наличия экстрагенитальной патологии и акушерской ситуации при информированном согласии пациентки. Лапаротомия по Пфанненштилю, Джоел – Кохену либо нижняя срединная лапаротомия. Разрез на матке определялся с учетом расположения узлов и бережного извлечения плода и, как правило, в нижнем сегменте. При невозможности разреза в нижнем сегменте из-за расположения узлов, проводилось корпоральное кесарево сечение (в 2 наблюдениях). Извлекали плод, затем плаценту, проводили кюретаж слизистой полости матки, вводили в мышцу матки 5 ЕД окситоцина, 1,0 мл метилэргометрина или его аналогов внутривенно струйно и далее 10 ЕД окситоцина титровали внутривенно капельно в течение последующих 4-6 часов в послеоперационном периоде. Обязательно выполнялся гемостаз углов раны на матке. Рана на матке после кесарева сечения не ушивалась до момента удаления последнего узла, так как при этом имелась возможность контролировать рукой локализацию узлов, а затем и места удаленных узлов при ушивании. Следует отметить, что миомэктомия после кесарева сечения имеет свои особенности по сравнению с миомэктомией вне беременности. Это связано с наличием расширенной сосудистой сети, высоким риском повышенной кровопотери. А также при удалении больших межмышечно расположенных узлов остаются большие участки рыхлого миометрия в виде обрывков ткани, которые нами иссекались для улучшения сопоставления краев раны. Перевязку маточных артерий проводили с двух сторон при величине миоматозных узлов более 8 см и кровопотери интраоперационно более 1000 мл и, особенно, при локализации миоматозного узла в нижнем сегменте, шейке матки, боковых стенках. Оценка кровопотери осуществлялась как на этапе извлечения плода и рождения последа, так и на этапе миомэктомии. В случае патологической кровопотери с целью восполнения факторов свертывающей и противосвертывающей систем использовали СЗП интраоперационно.

Техника удаления миоматозных узлов зависела от их расположения. Все разрезы на матке выполнялись с учетом расположения мышечных волокон. При шеечном (в 1 наблюдении) и шеечно – перешеечном (в 3 наблюдениях) расположении узлов, как по передней, так и по задней стенках выполняется поперечный разрез на матке, у 1 пациентки шеечно – перешеечный узел располагался по боковой стенке. При интралигаментарном расположении узла возможно рассечение круглой, при необходимости – собственной связки яичника. При субсерозных узлах на широком основании (в 4 наблюдениях) и субсерозно – интерстициальных узлах (в 24 наблюдениях) миомэктомия осуществлялась с разрезом капсулы по верхнему или нижнему полюсу узла и его вылушивание, частично острым и частично тупым путем, подтягивая узел с помощью зажима. С целью минимизации кровопотери применяли коагуляторы, по возможности электронож, лазерный и радиоволновой нож. В дальнейшем послойно ушивали ложе узла двурядным швом в зависимости от величины интерстициального компонента: первый ряд – мышечно – мышечный, второй – серозно – мышечный. При интерстициальных узлах (в 15 наблюдениях), деформирующих полость матки, и узлах субмукозно – интерстициальной (в 2 наблюдениях) локализации миомэктомия проводили с последующим восстановлением всех слоев. При удалении миом больших размеров остаются глубокие полости. Кровоточащие сосуды могут уйти глубоко в миометрий, а через какое-то время кровотечение в ложе опухоли может возобновиться. Поэтому очень важно произвести тщательное лигирование сосудов перед извлечением нижнего полюса опухоли, сопоставить края раны и ушить. При субсерозных узлах на тонком основании (в 2 наблюдениях) ножка узла прошивалась и перевязывалась у основания с последующим отсечением узла. В каждом случае по возможности удаляли все миоматозные узлы. При выборе шовного материала отдавали предпочтение синтетическим длительно рассасывающимся нитям, отдельные узловые швы накладывали в 2 ряда. Проводили тщательный гемостаз и перитонизацию непрерывным или П-образным швом. Вопросы дренирования брюшной полости решались в каждом случае индивидуально. При наличии обширной раневой поверхности с целью контроля гемостаза проводили дренирование брюшной полости на 1-2 суток, с последующим удалением дренажных трубок. При единичных узлах или при множественных на тонком основании, в случаях, когда ложе по величине было небольшим, а гемостаз был хорошим, дренирование брюшной полости не проводилось. При множественных узлах на широком основании, а также в связи с изменением цвета узлов, было проведено дренирование брюшной полости. Две пациентки с миомой матки больших размеров из основной группы были госпитализированы в другие стационары, где им была выполнена надвлагалищная ампутация матки.

Срок родоразрешения путем операции кесарева сечения или родов в среднем составил  $38,17 \pm 1,02$  недель. В нашем наблюдении длительность операции составляла от 17 до 202 мин. Однако практически у 2/3 пациенток она не превышала 60 мин. Только в 2 наблюдениях операция продолжалась более 120 мин в связи с шеечным и шеечно – перешеечным расположением узлов.

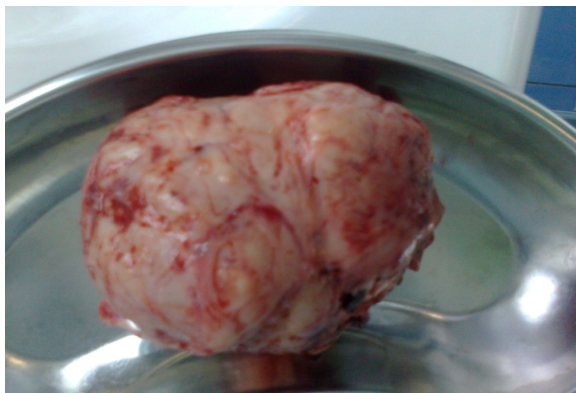
Основным опасением хирургов при удалении больших миоматозных узлов миомы во время кесарева сечения является значительная кровопотеря из-за расширения объема вмешательства. Кровопотеря при операции кесарева сечения

в сочетании с РПО на матке у больных с миомой матки колебалась от 500 до 1900 мл, в среднем  $985,14 \pm 315,32$  (500-1900) мл.

Мы провели индивидуальный анализ взаимосвязи между объемом кровопотери, топографией, локализацией, размерами узлов и наличием сопутствующих осложнений беременности. При кровопотере 500-1000 мл (21 наблюдение) у пациенток миоматозные узлы в основном располагались по передней стенке матки, у одной пациентки была шеечно – перешеечная локализация узла. Диаметр узлов в этой группе (n=21) составлял от 5 до 13 см, у 4 пациенток были узлы диаметром больше 10 см. В двух наблюдениях с кровопотерей до 1000 мл удалялось до 2 узлов большого размера. У 18 женщин объем кровопотери во время оперативного вмешательства составил от 1000 до 1900 мл, при этом у одной пациентки узел имел шеечное расположение, у двух – шеечно – перешеечное. В 4 наблюдениях размеры узлов были от 5 до 8 см, у остальных обследованных (14) – от 8 до 15 см (в основном более 10 см). Все узлы были субсерозно – интерстициальными, интерстициальными и субмукозно – интерстициальными. У 11 пациенток с кровопотерей более 1000 мл миома матки больших размеров сочеталась с предлежанием плаценты. Таким образом, несмотря на большое количество факторов, влияющих на объем интраоперационной кровопотери, следует указать, что он в значительной степени зависит от расположения (в нижнем сегменте, шеечное и шеечно – перешеечное расположение) и размеров узла. Чем больше размер опухоли, тем больше объем кровопотери. Безусловно, важное значение имеет также количество узлов и предлежание плаценты.

Проведенный нами анализ результатов оперативных вмешательств у женщин с миомой матки больших размеров позволили нам расширить показания к миомэтомии с последующей реконструкцией органа во время кесарева сечения.

Нами были изучены данные гистологического исследования удаленных миоматозных узлов. Структура узла у 33 обследованных была представлена лейомиомой, у 6 – фибромиомой. Наряду с участками белого или серо – белого цвета в миоматозных узлах отмечались различной формы мелкие или крупные серо – желтого цвета очаги некроза, последние охватывали иногда значительную часть опухоли. Реже отмечались мелкие или крупные участки с красно – синюшным оттенком, что представляло собой гистологическую картину красного некроза или геморрагического инфаркта. Консистенция узлов в отдельных наблюдениях была неоднородной, местами с размягчением ткани, с образованием различной величины и формы кистозных полостей. На разрезе мелкие или крупные лейомиомы имели волокнистое строение. Отдельные участки опухоли были богаты сосудами, а клетки были гипертрофированы. Полученные результаты гистологического исследования были сопоставимы с данными ультразвукового исследования в период предоперационной подготовки, то есть они совпадали, что указывает на информативность ультразвукового исследования при диагностике дегенеративных изменений в узле. Мы не выявили статистической разницы между обнаружением некротических изменений и размером опухоли. Участки некроза были выявлены как при миоме диаметром 5 см, так и при величине узла диаметром 15 см.



**Рисунок 5 – Удаленный шеечный миоматозный узел.  
Размеры шеечного миоматозного узла 12\*13\*12 см**

После операции пациенток наблюдали в течение суток в отделении интенсивной терапии, затем их переводили в послеродовые палаты. Ведение послеоперационного периода не отличалось от такового у пациенток после стандартной операции кесарева сечения. В течение трех суток проводили адекватное обезболивание и введение утеротонических препаратов. С целью профилактики гнойно-септических осложнений пациентки получали превентивную антибактериальную терапию в связи с большим объемом проведенной операции. При удалении миомы больших размеров, особенно с дегенеративными изменениями в узле, назначали комбинации из двух или трех антибактериальных препаратов.

Течение раннего послеоперационного периода у женщин после кесарева сечения и миомэктомии имело свои особенности. Осложнения после кесарева сечения наблюдались у 23 (62,2%) женщин в виде анемии легкой, средней и тяжелой степени – у 20 (54,1%), позадиматочной гематомы – у 3 (8,1%), которые не потребовали повторного оперативного вмешательства. Динамическое наблюдение за инволюцией матки в послеоперационном периоде показало, что скорость данного процесса зависела от величины удаленных узлов и их локализации. Так при удалении интрамурально расположенных узлов инволюция шла более медленными темпами к 6-7 суткам, чем у женщин с удаленными субсерозными узлами.

По данным УЗИ структура миометрия после удаления больших миоматозных узлов была без особенностей. Все размеры удаленных узлов были больше, чем дали данные УЗИ. Полученные данные и накопленный клинический опыт позволил нам сделать вывод, что изменения в миоматозных узлах по данным УЗИ не являются показанием для досрочного родоразрешения без соответствующей клинической картины развития осложнений.

Средняя продолжительность пребывания рожениц на койке после операции составила  $9,51 \pm 3,36$  (8 (5-21)) дней.

Самостоятельные роды были у 13 (25%) женщин, 4 – повторнородящие, 9 – первородящие. Осложнения во время родов были выявлены только у первородящих в виде слабости родовой деятельности (в 2 наблюдениях) и



преждевременного излития околоплодных вод (в 1 наблюдении). Размер миоматозных узлов был от 5 до 8 см, располагались в основном по передней стенке, ближе ко дну матки. Все узлы были субсерозные, интрамиометриальные и субсерозно – интрамиометриальные. Таким образом, родоразрешение через естественные родовые пути было возможно в ситуациях, когда узлы механически не могли препятствовать рождению плода. В активной фазе первого периода родов (открытие маточного зева 5-8 см) применяли лекарственные средства спазмолитического действия (дротаверин гидрохлорид, папаверин гидрохлорид). При необходимости стимуляции родовой деятельности у пациенток с миоматозными узлами больших размеров применяли простагландин E2 (простин E2), который обладает оптимальным действием на миоматозно – измененную матку, не нарушая микроциркуляцию миометрия и систему гемостаза. Предупреждение кровотечения в последовом и раннем послеродовом периодах осуществляли путем одномоментного введения внутривенно струйно 1,0 мл метилэргометрина или его аналогов сразу после рождения последа.

Ведение родов у женщин с миомой матки больших размеров обеспечивалось учреждениями здравоохранения III уровня (областные роддома, перинатальные центры) и ГУ «РНПЦ «Мать и дитя», где квалифицированную помощь оказывали врачи высшей квалификационной категории, владеющие техникой самых сложных оперативных вмешательств.

При анализе перинатальных исходов отмечено, что из 54 детей, рожденных женщинами с миомой матки больших размеров недоношенными родились 3 детей (5,8%). Масса тела новорожденных колебалась от 1510 гр. до 4200 гр. и составила в среднем  $3214,62 \pm 616,84$  ( $3205$  ( $1510-4500$ )) гр. Длина тела новорожденных в группе с миомой матки варьировала в пределах от 44 до 55 см и составила в среднем  $51,09 \pm 3,01$  ( $52$  ( $44-56$ )) см. Оценка новорожденных по шкале Апгар на 1-й минуте у родильниц с миомой матки больших размеров была в среднем  $7,92 \pm 0,39$  ( $8$  ( $6-8$ )) балла. Оценка по Апгар на 5-й минуте в данной группе в среднем равнялась  $8,04 \pm 0,28$  ( $8$  ( $7-9$ )) балла. Показатели физического развития новорожденных у матерей с миомой матки больших размеров не отличаются от таких же показателей детей, рожденных от женщин без миомы матки.

В отдаленные сроки после реконструктивно – пластических операций на матке во время кесарева сечения (0,6-1 год) не было выявлено роста миоматозных узлов, констатирована достоверно высокая продолжительность полноценной лактации ( $7,44 \pm 3,02$  мес.), по сравнению с контингентом родильниц с миомой матки, которым не проводилась миомэктомия. Различий в сроках лактации между женщинами с единичными или множественными миомами не получено. Становление характера менструального цикла после родов было тесно связано с лактацией, так у 31 женщины из 52 менструации восстановились в первые три месяца. После самостоятельных родов в дальнейшем размеры узлов в течение 1 года были прежними (большими), что требовало решения вопросов, как лечения, так и возможностей репродуктивного прогноза.

Беременные с миомой матки больших размеров должны родоразрешаться в высококвалифицированных учреждениях, где возможно проведение органосохраняющих операций, а при необходимости и гистерэктомии. Пролонгирование беременности при выявлении миомы матки больших размеров до доношенной возможно. Осложненное течение беременности и родов у женщин с миомой матки больших размеров требует индивидуального подхода в

каждом конкретном случае. Реконструктивно – пластическая операция на матке во время кесарева сечения, выполненная в оптимальные сроки с оценкой состояния плода, позволяет улучшить репродуктивный прогноз, сохранить матку и получить желанного ребенка с наименьшим риском для матери.

#### **Выводы:**

1. Ведение беременности и родов у женщин с миомой матки больших размеров должно обеспечиваться учреждениями здравоохранения III уровня (областные роддома, перинатальные центры) и РНПЦ «Мать и дитя», где квалифицированную помощь могут оказывать врачи высшей квалификационной категории, владеющие техникой сложных оперативных вмешательств.

2. Реконструктивно – пластическая операция на матке во время кесарева сечения, выполненная в оптимальные сроки с оценкой состояния плода, позволяет сохранить орган женщины – матку, выполнить 2 операции одновременно (кесарево сечение и реконструктивно – пластическую операцию на матке: миомэктомия, метропластика), избежать потери органа, как на этапе родов, так и в последующем, сохраняя репродуктивную функцию женщины.

3. При проведении реконструктивно – пластических операций на матке во время кесарева сечения не отмечено увеличения частоты послеоперационных осложнений и ухудшения течения послеродового периода.

4. При любом расположении миоматозных узлов больших размеров во время беременности и даже при шеечном, возможно вынашивание беременности до доношенной и родоразрешение с сохранением матки.

5. Вопрос о досрочном родоразрешении решается индивидуально и по сочетанным показаниям со стороны матери и плода.

#### **Литература**

1. Кулаков В.И., Шматков Г.С. Миомэктомия и беременность. М.: МЕДпресс-информ, 2001;342.
2. Самойлова Т. Е. Миома матки. Обоснование неоперативного лечения (обзор литературы) // Проблемы репродукции. – М., 2003. – 236 с.
3. Сидорова, И.С. Миома матки: современные проблемы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения. – Медицинское Информационное Агентство, 2003. – 256 с.
4. Тихомиров А.Л., Олейник Ч.Г., Лубнин Д.М. Современный алгоритм комплексного консервативного лечения больших миомой матки // Гинекология. – 2002. – С. 7-9.
5. Тихомиров, А.Л. Рациональное использование современных возможностей в лечении миомы матки. Монография: М., 2007. – 46 с.
6. Фахрутдинова, Э.Х. Репродуктивное здоровье женщин после консервативной миомэктомии: Автореф. дис. канд. мед. наук. – М, 2004. – 24 с.

### **AN OPTIMIZED APPROACH TO MANAGEMENT OF PREGNANCY AND CHILDBIRTH IN WOMEN WITH UTERINE MYOMA LARGER WITH RECONSTRUCTIVE-PLASTIC OPERATION ON AN UTERUS DURING CESAREAN SECTION.**

**Michalevich S.I., Mardas A.W., Markovskaya T.V., Neden L.Ch.**

*Belarusian Medical Academy of Post-graduate Education, Minsk, Belarus*

**Summary.** The article is dedicated obstetric tactics and delivery in pregnant women with uterine myoma larger. As a large considered subserous and interstitial

fibroids diameter greater than 5 cm , and interstitial – submucous nodes of more than 4.5 cm in diameter by ultrasound . The study included 54 pregnant women with uterine tumors. Pregnancy prolongation at a revealing of a large size myoma of an uterus to full-term pregnancy is possible. The complicated current of a pregnancy and childbearing with a large size myoma of an uterus demands an individual approach in each specific case. Reconstructive-plastic operation on an uterus during the Cesarean section, performed in reasonable amount of time with an estimation of a condition of a fetus, allows to improve the reproductive forecast, to keep an uterus and to receive the desired child and to minimize risk for a mother. Outcomes of both operational and spontaneous labor were favorable both for the mother and for their newborns.

**Keywords:** pregnancy, a large size myoma of an uterus, reconstructive-plastic operation on an uterus, Cesarean section.

Поступила 29.09.2016 г.

## ПЕРИНЕОТОМИЯ XXI ВЕКА: ПРЕИМУЩЕСТВА И РИСКИ

**Мицкевич Е.А., Дивакова Т.С.**

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

**Резюме.** Основным отдаленным осложнением перинеотомии является пролапс тазовых органов, нарушения сексуальной функции. Нереализованный репродуктивный потенциал, ограничения использования синтетических сетчатых протезов представляют трудности ведения молодых пациентов с патологией тазового дна. Перинеотомия повышает риск пролапса тазовых органов в 2,5 раза, что подтверждает результаты проведенных исследований. Полиэтиологичность патологии тазового дна, высокая социальная значимость этой группы заболеваний у молодых женщин определяют актуальность данной проблемы.

**Ключевые слова:** перинеотомия, женщины репродуктивного возраста, патология тазового дна.

**Введение.** Перинеотомия и в XXI веке остается одной из самых частых акушерских операций. Все показания к ней можно ограничить двумя целями: профилактикой травмы структур тазового дна и сокращение продолжительности второго периода родов в интересах матери и плода.

Простота, эффективность, традиции акушерства сохраняют количество перинеотомий на достаточно высоком уровне. По данным разных клиник до 30-100% родов сопровождаются «профилактическим» разрезом промежности [1]. Процедура, которая имеет стандартные показания, условия, хорошо изучена, часто доверяется молодым специалистам, интернам, но особенно принципиальным является квалифицированное ушивание промежности. Необходимо хорошо ориентироваться в топографической анатомии, владеть техникой наложения различных хирургических швов, выбирать оптимальный шовный материал. На качество выполнения перинеотомии и перинеорафии будут влиять также предшествующее состояние тканей промежности и влагалища, обусловленное ишемией, инфекцией, дисбиозом, рубцовой деформацией. На отдаленные результаты инвазивного вмешательства окажут

влияние туалет швов, особенности личной гигиены пациента и его строгое выполнение рекомендаций по защите промежности в послеоперационном периоде [2].

В настоящее время целесообразность широкого применения рассечения промежности подверглась сомнениям. «Высокая» промежность, «ригидная» промежность, возраст роженицы старше психологической отметки, принятой в клинике, не должны рассматриваться как абсолютное показание к операции. Пересмотрено отношение к обязательной перинеотомии при преждевременных родах. Решение о необходимости рассечения промежности должно приниматься на основании опыта акушера, клинической ситуации, учитывая выгоду и риск для матери и плода [3, 4].

Тенденция к сокращению рутинного выполнения перинеотомии связана с материнским фактором. Отдаленные осложнения акушерской операции, такие как зияние половой щели, несостоятельность мышц тазового дна, переносят эту проблему в аспект чисто гинекологический. В настоящее время изучение дисфункции тазового дна стало своеобразным трендом. Множество исследований, публикаций привлекают внимание и специалистов, и пациентов к проблемам женской промежности. Высокая информированность, стремление улучшить качество жизни, доступность диагностики и лечения обуславливают выделение тазовой хирургии как междисциплинарного направления современной медицины.

Наряду с несомненными успехами перинеологии, актуальными остаются несколько нерешенных проблем: трудности ведения пациентов с сочетанной патологией тазового дна и с выраженной дисплазией соединительной ткани (ДСТ), рецидивы заболевания после хирургического лечения, осложнения использования синтетических сетчатых протезов. Наметилась тенденция «возврата» к традиционным и усовершенствованным консервативным методам лечения, таким как тренинг мышц и мочевого пузыря, электростимуляция с биологической обратной связью, использование гинекологических пессариев и влагалищных тренажеров.

Для пациентов с дисфункцией тазового дна перименопаузального возраста, которые составляют до 80% всех, обратившихся за медицинской помощью, тактика ведения определена. Необходимы комплексное обследование; консервативная терапия, в том числе в программе предоперационной подготовки и реабилитации; при необходимости – хирургическое вмешательство в объеме, обусловленном стадией и типом пролапса, нарушение функций тазовых органов, состоянием мышц тазового дна, сопутствующими гинекологическими заболеваниями [5].

Женщины репродуктивного возраста также испытывают значительные проблемы, связанные с патологией промежности. Боли, дискомфорт, эстетические, психологические, сексуальные проблемы, дисбиоз влагалища являются не менее актуальными для молодых пациентов. Женщины позднего репродуктивного возраста, особенно первородящие, представляют группу риска по перинеотомии по поводу «ригидной» промежности. Пролапс тазовых органов, расстройств мочеиспускания, зияние половой щели и ассоциированный с ним дисбиоз влагалища повышают риски невынашивания и преждевременных родов.

Но для лечения этой когорты существует ряд принципиальных условий, таких как ограничения использования синтетических сетчатых протезов и

необходимость сохранения и улучшения сексуальной, менструальной и репродуктивной функций. Учитывая данные о том, что до 40% женщин сообщают о дебюте тазовых расстройств во время беременности и после родов, до 10–30% пациентов, подвергнувшихся хирургии находятся в репродуктивном возрасте [5, 6], изучение причинно-следственной связи между акушерскими операциями на промежности, другими ассоциированными факторами и развитием патологии тазового дна требуют дальнейшего изучения.

*Цель:* оценить вклад перинеотомии в развитие патологии тазового дна у женщин.

*Задачи:* изучить распространенность предшествующей перинеотомии у пациентов с патологией тазового дна; определить влияние перинеотомии, массы тела, акушерско-гинекологического анамнеза, ассоциированной с синдромом дисплазии соединительной ткани соматической патологии на стадию и форму пролапса тазовых органов, нарушение функций органов малого таза; определить риск развития пролапса тазовых органов у пациентов с перинеотомией.

**Материалы и методы исследования.** Настоящее исследование выполнено в 2014–2016 гг. на кафедре акушерства и гинекологии факультета повышения квалификации и переподготовки кадров УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», в Областном научно-практическом центре «Хирургия тазового дна» УЗ «Витебский областной специализированный центр».

Исходя из поставленных задач проведено обследование 104 пациентов. 24 женщины репродуктивного возраста до 36 лет с патологией тазового дна были включены в основную группу (I). В группу сравнения (II) вошли 40 пациентов перименопаузального возраста с патологией тазового дна. 40 здоровых женщин репродуктивного возраста до 36 лет составили группу контроля (III).

Критерии включения в исследование: согласие пациента, роды через естественные родовые пути, патология тазового дна без попыток консервативной и оперативной коррекции в анамнезе (I и II группы), возраст до 36 лет (I и III группы), возраст от 45 до 55 лет (II группа).

Критерии исключения: разрыв промежности в родах.

В данном исследовании под термином «перинеотомия» учитывали перинеотомию (разрез по средней линии промежности), латеральную эпизиотомию (боковой разрез промежности, выполняемый на 2-3 см выше задней спайки влагалища по направлению к влагалищному бугру) и срединнолатеральную эпизиотомию (разрез от задней спайки влагалища по направлению к седалищному бугру).

Для обследования пациентов использовали анализ жалоб, анамнеза, результаты осмотра с выполнением функциональных проб. По показаниям – УЗИ органов малого таза, УЗИ промежности, консультации специалистов.

Статистическую обработку полученных данных проводили с программы «BioStat PRO 5.9.8».

**Результаты исследования и обсуждение.** Возраст пациентов (Me (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>)) составил: 33,0 (29,0; 34,0) года в I группе и 31,0 (25,0; 33,0) год в III группе ( $\chi^2=3,294$ ;  $p=0,510$ ). В группе сравнения средний возраст был 50,0 (48,0; 54,0) лет.

4 (15,0%) и 12 (30,0%) пациентов из I и II групп соответственно предъявляли жалобы на боль ( $\chi^2=1,422$ ;  $p=0,372$ ), 22 (91,7%) и 40 (100%) – на дискомфорт ( $\chi^2=3,441$ ;  $p=0,136$ ), 14 (77,8%) и 17 (42,5%) – на потерю мочи при напряжении

( $\chi^2=1,506$ ;  $p=0,302$ ). 20 (83,3%) пациентов из I группы сообщили о проблемах, связанных с половой жизнью: стеснением, ограничением регулярности половых актов, снижением числа и качества оргазмов. Подобные жалобы предъявили 18 (45,0%) пациентов II группы ( $\chi^2=9,138$ ;  $p=0,004$ ), однако 16 (40,0%) пациентов не имели полового партнера по причинам, не связанным с основным заболеванием.

Опрос пациентов о возможных причинах тазовой дисфункции показал, что 18 (75,0%) пациентов из I и 22 (55,0%) пациентов из II группы связывали заболевание с отягощенной наследственностью ( $\chi^2=2,560$ ;  $p=0,182$ ). Связь с беременностью и родами отметили 24 (100%) и 16 (40,0%) женщин соответственно ( $\chi^2=23,040$ ;  $p=0,0...01$ ). Средняя длительность симптомов (Me (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>)) в основной группе была 1,0 (0,5; 3,0) лет, в группе сравнения – 6,0 (2,0; 11,0) лет.

Анализ гинекологической заболеваемости (воспалительные заболевания, гиперпластические процессы, нарушения менструальной функции) не выявил статистически значимых различий во всех группах исследования. Определено количество родов (M±SD) у пациентов в группах основной – 1,8±0,9; сравнения – 2,1±0,7, контрольной – 1,9±0,6. 3 (12,5%), 8 (20,0%) и 2 (5,0%) женщины были многодетными матерями соответственно ( $\chi^2=4,114$ ;  $p=0,014$ ).

Изучение заболеваний и состояний, ассоциированных с дисплазией соединительной ткани, согласно фенотипическому симптомокомплексу по Смольновой Т.Ю. и Буяновой С.Н. (1999г.), определил, что признаки ДСТ были у 20 (83,3%) пациентов I группы, у 31 (77,5%) – II группы и 22 (55,0%) – III ( $\chi^2=5,338$ ;  $p=0,029$ ). В I группе ДСТ была легкой степени у 12 (60,0%) пациентов, средней степени у 6 (30,0%), тяжелой степени – у 2 (10,0%). Во II группе: у 21 (66,7%) – легкой степени, у 6 (19,3%) и 4 (10,0%) – средней и тяжелой степени соответственно. В III группе все случаи ДСТ были легкой степени.

Индекс массы тела (M±SD) в группах исследования был 28,6±4,1, 27,8±3,2 и 27,2±3,9. Количество женщин с дефицитом массы тела и ожирением статистически значимо не различались.

Осмотр пациентов с выполнении функциональных проб определил следующие особенности. В I группе было 18 (75,0%) женщин с пролапсом тазовых органов (14 (77,8%) – I, 4 (22,2%) – II стадии). Апикальный пролапс был у 4 (22,2%) пациентов, дистальный у 10 (55,6%), смешанный у 4 (22,2%). Во II группе было 38 (95,0%) женщин с пролапсом тазовых органов (5 (13,2%) – I, 10 (26,3%) – II, 15 (39,5%) – III и 6 (15,8%) – IV стадии). Апикальный пролапс составил 8 (21,1%) случаев, дистальный – 22 (57,8%), смешанный – 8 (21,1%). Осложненный пролапс был у 16 (88,9%) и 37 (97,4%) пациентов из I и II групп ( $\chi^2=1,732$ ;  $p=0,239$ ).

Рубец на промежности после перинеотомии был у 18 (75,0%) пациентов в I, у 19 (47,5%) – во II ( $\chi^2=4,651$ ;  $p=0,039$ ), 6 (15,0%) – в III группе ( $\chi^2=23,040$ ;  $p=0,0...01$ ). Повторная перинеотомия отмечена у 10 (55,6%), 12 (63,2%) и 2 (33,3%) женщин соответственно ( $\chi^2=1,646$ ;  $p=0,147$ ). Зияние половой щели, диастаз леваторов после перинеотомии были у 16 (66,7%), 19 (47,5%) пациентов I и II групп ( $\chi^2=2,224$ ;  $p=0,195$ ); без ранее выполненной перинеотомии – у 2 (8,3%), 3 (7,5%) пациентов ( $\chi^2=3,433$ ;  $p=0,152$ ).

В основной группе диагностировано только стрессовое недержание мочи у 14 (77,8%) женщин. В группе сравнения 17 (42,5%) женщин сообщили симптомы стрессового (5 (29,4%)) и смешанного (12 (70,6%)) недержания мочи ( $\chi^2=1,506$ ;

$p=0,302$ ). Сочетанная патология тазового дна диагностирована у 16 (66,7%) пациентов основной группы и у 36 (90,0%) пациентов группы сравнения ( $\chi^2=0,221$ ;  $p=0,786$ ).

При сравнении жалоб пациентов с патологией тазового дна определено, что женщины репродуктивного возраста чаще предъявляет жалобы на недержание мочи, статистически достоверно чаще – на нарушение сексуальной функции. Выявленные тенденции могут влиять на ранее обращение за медицинской помощью и врачебную тактику вследствие заинтересованности пациента в деторождении и улучшении качества жизни.

Изучение семейного анамнеза не выявило значимых закономерностей и различий в группах исследования. Дебют заболевания ассоциировали с беременностью и родами все пациенты репродуктивного возраста и 40% пациентов перименопаузального возраста. По количеству родов все три группы исследования были сопоставимы, но число многодетных матерей статистически значимо было выше среди пациентов с патологией тазового дна.

Дисплазия соединительной ткани была отмечена у женщин всех групп, статистически значимо чаще – у пациентов с патологией тазового дна. У здоровых женщин диагностированы лишь отдельные признаки и симптомы. Не выявлено достоверных различий и зависимости патологии тазового дна от массы тела, сопутствующей гинекологической патологии.

У женщин основной группы и группы сравнения чаще диагностирован дистальный и осложненный пролапс. Не выявлено взаимосвязи между перинеотомией и типом и тяжестью пролапса тазовых органов.

Количество предшествующих перинеотомий статистически значимо больше было в основной группе в сравнении и с контрольной, и с группой сравнения. Сравнение по этому показателю контрольной и группы сравнения также показали достоверные различия. Учитывая полученные данные, рассчитали относительный риск пролапса тазовых органов у женщин до 36 лет после перинеотомии: ОР=2,500; ДИ=1,013-6,171;  $p=0,007$ ). При оценке риска у пациентов перименопаузального возраста статистически значимых результатов получено не было.

### **Заключение.**

1. У пациентов репродуктивного возраста перинеотомия повышает риск пролапса тазовых органов в 2,5 раза по сравнению с пациентами старшего возраста.

2. Стадия и тип пролапса тазовых органов не зависят от факта перинеотомии, что связано с полиэтиологичностью патологии тазового дна.

3. Рассечение промежности – распространенная акушерская операция. Учитывая влияние перинеотомии на увеличение частоты пролапса тазовых органов, необходимо ограничивать рутинное ее применение.

### **Литература**

1. Sagi-Dain, L. The correct episiotomy: does it exist? A cross-sectional survey of four public Israeli hospitals and review of the literature / L. Sagi-Dain, S. Sagi // *Int. Urogynecol. J.* – 2015. – P. 1213-1219.

2. de Tayrac, R. Episiotomy and prevention of perineal and pelvic floor injuries / R. de Tayrac, [et al.] // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)*. – 2006. – 1 Suppl. – P. 24–31.

3. Abitbol, M.M. Birth and Human Evolution / M.M. Abitbol. – London : Bergin & Garvey, 1996. – 326 p.

4. Trinh, A.T. Knowledge, attitude and experience of episiotomy use among obstetricians and midwives in Viet Nam / A.T. Trinh, C.L. Roberts, A.J. Ampt // BMC Pregnancy Childbirth. – 2015. – Vol. 15. – P. 101–103.

5. Мицкевич, Е.А. Проплап тазовых органов при недержании мочи у женщин: патогенез, клиника, диагностика, лечение: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.40 / Е.А. Мицкевич ; Бел. гос. мед. ун-т. – М., 2014. – 23 с.

6. Мицкевич, Е.А. Этиопатогенетические аспекты выпадения внутренних половых органов и стрессового недержания мочи у женщин / Е.А. Мицкевич, А.Н. Мастыков // Актуальные вопр. соврем. медицины и фармации : материалы 61 итог. науч.– практ. конф. студентов и молодых ученых, Витебск, 23–24 апр. 2009 г. / Витеб. гос. мед. ун-т ; редкол.: С.А. Сушков [и др.]. – Витебск, 2009. – С. 415–416.

## PERINEOTOMY XXI: BENEFITS AND RISKS

**Mitskevich E.A., Divakova T.S.**

*Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus*

**Summary.** The main long-term perineotomy complications are pelvic organ prolapse, sexual disorders. Unrealized reproductive function, limiting the use of synthetic mesh prostheses are the difficulties of young patients treatment. Patients of childbearing age with perineotomy have 2.5-fold increase in risk of pelvic organ prolapse. Results of the study confirm the complicated etiology of the pelvic floor disorders and the high social importance of this group of diseases in young women.

**Keywords:** perineotomy, women of reproductive age, pelvic floor disorders.

Поступила 16.09.2016 г.

## СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ГЕСТАЦИОННОГО И ПРЕГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

**Панкратова О.А.<sup>1</sup>, Данилова Л.И.<sup>2</sup>, Курлович И.В.<sup>1</sup>, Скрипленок Т.Н.<sup>1</sup>  
Римашевский В.В.<sup>2</sup>**

*ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»<sup>1</sup>;  
ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»<sup>2</sup>,  
г. Минск, Республика Беларусь*

**Резюме.** Предложены новые диагностические критерии гестационного и прегестационного сахарного диабета с целью снижения частоты развития акушерских осложнений и улучшения исходов для новорожденных.

**Ключевые слова:** гестационный сахарный диабет, беременность, осложнения.

**Введение.** Распространенность гестационный сахарный диабет (ГСД) во всем мире неуклонно растет, варьируя в общей популяции разных стран от 1% до 14%, составляя в среднем 7% [1–6]. Указанные вариации обусловлены различиями в способах его диагностики и напрямую связаны с распространенностью сахарного диабета (СД) 2 типа в отдельных этнических группах. ГСД представляет серьезную медико-социальную проблему, так как в значительной степени увеличивает частоту нежелательных исходов беременности



для матери, плода и новорожденного. Он встречается в 10 раз чаще, чем диабет, имевший место до беременности, но диагноз ставится в лучшем случае лишь у каждой третьей из заболевших. Это приводит к осложненному течению беременности, родов, высокой перинатальной заболеваемости и смертности у потомства (в 1,5-2 раза выше, чем в популяции), неблагоприятным отдаленным последствиям у матери. Одной из особенностей этого заболевания являются трудности диагностики. ГСД часто остается нераспознанным, так как клинические проявления его либо отсутствуют, либо неспецифичны. По своим последствиям для матери и плода (развитию гестоза, многоводия, формированию пороков развития плода, макросомии) ГСД аналогичен СД, выявляемому до беременности. Наиболее частым осложнением для плода является макросомия, потенциальным осложнением которой является дистоция плечиков, приводящая к травматизму и асфиксии в родах. Макросомия также увеличивает частоту кесарева сечения во время родоразрешения. ГСД является фактором риска развития ожирения, СД 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний у матери и у потомства в будущем. У матери с ГСД имеется 10% вероятность заболевания СД сразу после завершения беременности. Вероятность заболеть СД в течение 20 лет после беременности составляет у матерей с ГСД примерно 40% [7–9].

Исследование НАРО (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes – Гипергликемия и Неблагоприятные Исходы Беременности), проведенное в 2000–2006 гг., показало, что используемые критерии диагностики ГСД требуют пересмотра [6]. Так, среди наблюдаемых женщин неблагоприятные исходы беременности прямо пропорционально возрастали, начиная со значительно более низкого уровня гликемии, чем принятый в настоящее время в качестве критерия ГСД. В исследовании НАРО было показано, что риски развития макросомии начинали увеличиваться после превышения уровней 4,2 ммоль/л для тощаковой гликемии. В 2008 году в г. Пасадене (США) Международной ассоциацией групп изучения диабета и беременности (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG)) были предложены для обсуждения новые критерии диагностики ГСД, основанные на результатах исследования НАРО, включавшего более 23 тыс. беременных женщин [10]. В течение 2010–2011 гг. ряд развитых стран (США, Япония, Германия, Израиль и др.) самостоятельно приняли эти новые критерии, руководствуясь результатами НАРО [6–10]. Осенью 2012 года новые рекомендации были приняты в России путём включения их в Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» [2]. В 2015 году новые международные рекомендации были включены в инструкцию по применению «Методы дифференциальной диагностики и лечения гестационного и прегестационного сахарного диабета» (№ 186–1115), утвержденную Министерством Здравоохранения Республики Беларусь [11].

*Цель* – усовершенствовать тактику ведения пациенток с нарушениями углеводного обмена во время беременности.

#### **Результаты исследования и обсуждение.**

#### **Скрининг гестационного сахарного диабета (ГСД) включает два этапа.**

**1 этап** проводится врачом-акушером-гинекологом, врачом-эндокринологом, врачом-терапевтом при первом обращении женщины по поводу наступившей беременности и включает следующие мероприятия:

## 1. Оценка факторов риска ГСД и выделение групп риска

Факторы риска развития ГСД:

- избыточная масса тела или ожирение индекс массы тела (ИМТ)  $\geq 25$  до беременности);
- ГСД в анамнезе;
- нарушение толерантности к глюкозе до беременности;
- сахарный диабет (СД), прежде всего 2 типа, у близких родственников;
- макросомия плода во время настоящей беременности;
- рождение ребенка массой более 4000 г в анамнезе;
- многоводие во время настоящей беременности или в анамнезе;
- быстрая прибавка массы тела во время данной беременности;
- глюкозурия во время настоящей или предшествующей беременности;
- отягощённый акушерский анамнез (гестоз, мертворождение, преждевременные роды);
- многоплодная беременность;
- беременность после экстракорпорального оплодотворения;
- прием глюкокортикоидов во время беременности;
- возраст женщины старше 30 лет.

В зависимости от наличия факторов риска пациентки делятся на группы риска по ГСД: низкого риска (при отсутствии факторов риска), среднего риска (при наличии одного-двух факторов риска) и высокого риска (при наличии более двух факторов риска).

## 2. Оценка тощаковой гликемии

Тощаковая гликемия – это гликемия, определенная после голодания не менее 8-и часов. Физиологическим уровнем гликемии натощак во время беременности является уровень до 4,5 ммоль/л в цельной капиллярной крови или до 5,0 ммоль/л в плазме венозной крови. Предпочтительным является определение уровня глюкозы в плазме венозной крови. При превышении физиологического уровня проводится повторное определение уровня гликемии натощак. При двукратном повышении данного показателя выставляется диагноз ГСД либо прегестационного СД. В сомнительных случаях показано проведение перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) с 75 г глюкозы для диагностики ГСД или определение гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии для диагностики прегестационного СД.

**Диагностические критерии прегестационного СД и ГСД** представлены в таблице 1.

Таблица 1. Диагностические критерии прегестационного СД и ГСД во время беременности при первом пренатальном визите

Диагноз	Тощаковая гликемия, ммоль/л	Случайная гликемия, ммоль/л	HbA <sub>1c</sub> , %
Прегестационный СД (СД 1 тип, СД 2 тип, другие)	$\geq 6,2$ в цельной капиллярной крови; $\geq 7$ в плазме венозной крови	$\geq 11,1$ в плазме венозной крови	$\geq 6,5$
ГСД	4,6–6,1 в цельной капиллярной крови; 5,1–6,9 в плазме венозной крови,	не применима	не применим

## 3. Оценка ПГТТ с 75 г глюкозы

ПГТТ с 75 г глюкозы является безопасным нагрузочным диагностическим тестом для выявления нарушений углеводного обмена во время беременности.

**Диагностические критерии ГСД по данным ПГТТ с 75 г глюкозы** представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Критерии диагностики ГСД (по данным ПГТТ с 75 г глюкозы)

Показатель	Значение
Гликемия натощак	$\geq 4,6$ ммоль/л в цельной капиллярной или $\geq 5,1$ ммоль/л в плазме венозной крови
Через 1 час	$\geq 9,0$ ммоль/л в цельной капиллярной или $\geq 10,0$ ммоль/л в плазме венозной крови
Через 2 часа	$\geq 7,7$ ммоль/л в цельной капиллярной или $\geq 8,5$ ммоль/л в плазме венозной крови

Правила проведения ПГТТ:

1. Тест проводится на фоне обычного питания (не менее 150 г углеводов в день), как минимум, в течение предшествующих 3-х дней.

2. Тест проводится утром натощак после 8-14 часового голодания. Пить воду не запрещается.

4. В процессе проведения теста запрещается физическая активность (пациентка должна сидеть, может лежать) и курение.

5. Лекарственные средства, влияющие на уровень гликемии (глюкокортикоиды,  $\beta$ -адренемиметики,  $\beta$ -адреноблокаторы) следует принять после проведения теста.

6. Для проведения теста используется 75 г безводной (ангидрит) глюкозы или 82,5 г моногидрата глюкозы, растворенной в 250-300 мл теплой питьевой воды. Для улучшения вкуса принимаемого раствора глюкозы можно добавить лимонную кислоту или сок лимона.

7. Начало приема раствора считается началом теста.

Для установления диагноза ГСД по результатам ПГТТ достаточно получить хотя бы одно значение глюкозы из трех, равное пороговому или выше его.

**II этап включает оценку тощаковой гликемии и проведение ПГТТ у всех беременных из группы низкого риска в 24-28 недель беременности; у беременных из группы среднего и высокого риска – в 24-25 недель беременности и в 30-32 недели беременности (при нормальных показателях в предыдущем сроке).** Диагностические критерии ГСД представлены в таблицах 1 и 2.

Кроме обязательных этапов скрининга ПГТТ проводится беременным **в любом сроке** при наличии показаний (тенденция к крупному плоду, многоводие, глюкозурия, значительная прибавка массы тела и другие).

### **Лечение ГСД**

Целевые уровни гликемии при ГСД и прегестационном СД (цельная капиллярная кровь):

- натощак до 5,3 ммоль/л;
- через 1 час после еды до 6,7 ммоль/л;
- через 2 часа после еды до 6,0 ммоль/л.

Критерии классификации и принципы лечения ГСД по данным М. Нод в модификации З.В. Забаровской и авторов (1994, 2002, 2015) представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Критерии классификации и принципы лечения ГСД (М. Нод в модификации З.В. Забаровской и авторов, 1994, 2002, 2015)

Класс ГСД	Лабораторные показатели гликемии, (цельная капиллярная кровь), ммоль/л	Лечение
A <sub>0</sub>	1. Тошачковая гликемия >3,3 – ≤5,3 2. Нарушение одного показателя ПГТТ	1. Диета 2. Умеренная физическая активность
A <sub>1</sub>	1. Тошачковая гликемия ≤5,3, через 2 часа после еды > 6,7 2. Превышение двух или трех показателей ПГТТ	1. Диета 2. Умеренная физическая активность
A <sub>2</sub>	1. Тошачковая гликемия ≤6,1, через 2 часа после еды > 6,7 – ≤7,6. 2. Превышение двух или трех показателей ПГТТ	1. Диета 2. Умеренная физическая активность 3. При отсутствии эффекта назначается инсулинотерапия человеческими генно-инженерными инсулинами только короткого или только пролонгированного действия (возможно, их аналогами). При необходимости назначается базис-болусная инсулинотерапия.

Наблюдение беременных женщин с классами A<sub>0</sub> и A<sub>1</sub> ГСД осуществляется врачом-акушером-гинекологом, с классом A<sub>2</sub> и прегестационным СД – врачом-эндокринологом. При выявлении прегестационного СД пациентка направляется для дополнительного обследования (определения диабет-ассоциированных антител) и определения типа прегестационного СД в специализированные эндокринологические лечебные учреждения.

Пациенткам с прегестационным СД и ГСД, учитывая высокий риск формирования дефектов нервной трубки у плода, показано применение 5 мг фолиевой кислоты ежедневно, начиная за 3 месяца до зачатия и продолжая до 12 недель беременности. После 12 недель беременности дозу фолиевой кислоты следует снизить до 0,4-1,0 мг/сут и продолжать прием до завершения грудного вскармливания.

Принципы лечения:

1. Диетотерапия.
2. Умеренная физическая активность.
3. Мониторинг уровня гликемии, глюкозурии, кетонурии.
4. Инсулинотерапия (по показаниям).

**Выводы.** Предложенный метод ведения беременных женщин с гестационным и прегестационным СД будет способствовать снижению числа осложненных беременностей и родов, показателей перинатальных потерь, снизит риск развития СД 2 типа у предрасположенных к нему женщин и отдаленные метаболические нарушения у их детей.

#### Литература

1. Краснополский, В.И. Гестационный сахарный диабет – новый взгляд на старую проблему / В.И. Краснополский, В.А. Петрухин, Ф.Ф.Бурмукулова // Акушерство и гинекология. – 2010. – №2. С. 3–6.
2. Дедов, И.И. Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» / И.И. Дедов, В.И. Краснополский, Г.Т. Сухих // Сахарный диабет. – 2012. – № 4. – С. 4–10.
3. American Diabetes Association. Position statement: diagnosis and classification of diabetes mellitus. // Diabetes Care 2010; 33 (1): 62–69.

4. Diabetes and Pregnancy: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline Ian Blumer, Eran Hadar, David R. Hadden, Lois Jovanovic, Jorge H. Mestman, M. Hassan Murad, and Yariv Yogeve // J. Clin. Endocrinol. Metab. – November 2013, 98(11): 4227–4249.
5. European Association of Perinatal Medicine. Diabetes and Pregnancy Evidence Based Update and Guidelines /Ed. by M. Hod and M. Capparato. Prague, 2006. P. 1-51.
6. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med. 2008; 358:1991–2002.
7. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. Diabetes Care – 2010; 33(3):676–682.
8. Metzger B, Oats J, Coustan D. Hod Results of the HAPO study: progress towards a new paradigm for detection & diagnosis of GDM. 5th International simposium on Diabetes and pregnancy. Italy – Sorrento; 2009. P.640.
9. Nainggolan, Lisa. UK NICE Alters Threshold for Diagnosis of Gestational Diabetes // MedscapeMedicalNews © 2015 WebMD, LLC March 19, 2015
10. Schaefer-Graf UM, Wendt L, Sacks DA, Kilavuz Ö, Gaber B, Metzner S, Vetter K, Abou-Dakn M. How many sonograms are needed to reliably predict the absence of fetal overgrowth in gestational diabetes mellitus pregnancies? Diabetes Care. 2011 Jan; 34 (1): 39–43.
11. «Методы дифференциальной диагностики и лечения гестационного и прегестационного сахарного диабета»: инструкция по применению № 186-1115: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 11 дек. 2015 г. / ГУ «Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя»; ГУО «Бел. мед. акад. последипл. образования; О.А. Панкратова, Л.И. Данилова, И.В. Курлович, Т.Н. Скрипленок, М.Л. Лушик, Е.Л. Богдан. – Минск., 2015. – 14 с.

## THE FEATURES OF THE HISTOLOGICAL STRUCTURE OF PLACENTAS FROM PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 1

**Pankratova O.A.<sup>1</sup>, Danilova L.I.<sup>2</sup>, Kurlovich I.V.<sup>1</sup>, Skriplenok T.N.<sup>1</sup>,  
Rimascheuski V.V.<sup>2</sup>**  
*RSPC "Mother and Child", Minsk, Belarus<sup>1</sup>*  
*BelMAPGE, Minsk, Belarus<sup>2</sup>*

**Summary.** Implementation of the rational tactics and its application in clinical practice for pregnant women with gestational diabetes mellitus and pre-gestational diabetes mellitus will help extend delivery term and decrease the amount of obstetrical and perinatal complications.

**Keywords:** gestational diabetes mellitus, pregnancy, complications.

Поступила 31.08.2016 г.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ АНЕСТЕЗИИ ПРИ ОПЕРАЦИИ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ I ТИПА

**Римашевский В.В.<sup>1</sup>, Недень Л. Ч.<sup>1</sup>, Панкратова О.А.<sup>2</sup> Скрипленок Т.Н.<sup>2</sup>**  
*ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»<sup>1</sup>*  
*ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»<sup>2</sup>,*  
*г. Минск, Республика Беларусь*

**Резюме.** С целью выбора наиболее эффективного метода обезболивания при оперативном родоразрешении беременных женщин с сахарным диабетом I типа

проведена оценка показателей кислотно-основного состояния крови и гликемии во время анестезии, а также частоты сердечных сокращений, артериального давления на предоперационном этапе, во время индукции, анестезии/и интубации, извлечения плода и в динамике с интервалом 10–15 минут. Путем операции кесарево сечение родоразрешено 136 пациенток, страдающих данным заболеванием и 17 женщин контрольной группы с неосложненным течением беременности.

Применение современных методов анестезиологического обеспечения во время операции кесарева сечения пациенткам с сахарным диабетом I типа свидетельствует о компенсированном течении данной патологии на протяжении всего оперативного родоразрешения, динамическая оценка результатов позволяет осуществлять контроль состояния пациенток, эффективности проводимой терапии. Использование методов регионарной анестезии (спинальная, комбинированная спинально-эпидуральная) при операции кесарева сечения у беременных с сахарным диабетом I типа обеспечило стабильность сердечного ритма и показателей систолического и диастолического давления, применение общей эндотрахеальной анестезии сопровождается артериальной гипертензией и тахикардией.

**Ключевые слова:** беременные женщины, сахарный диабет I типа, анестезиологическое обеспечение, кесарево сечение.

**Введение.** Течение физиологически протекающей беременности сопровождается метаболической перестройкой организма и изменениями со стороны белкового, липидного, углеводного обменов, эндокринной системы и др. Эти изменения зависят от сроков гестации, функционального состояния органов и систем и направлены на создание условий для нормального развития плода, а также необходимы для безопасных родов матери.

Распространённость, увеличение заболеваемости сахарным диабетом I типа (СД I типа), осложнённое течение беременности и родов, неблагоприятное влияние данной патологии матери на внутриутробное развитие плода, нередко приводящее к его гибели, формированию пороков развития или рождению больных детей, указывают на то, что сочетание СД I типа и беременности до сих пор остаётся одним из актуальных вопросов научного и практического акушерства [1-5].

При плохо контролируемом СД I типа часто развиваются нарушения углеводного обмена и метаболический (обменный) ацидоз при накоплении в крови нелетучих кислот. Наблюдается уменьшение величины рН, снижение содержания буферных оснований, стандартных и истинных бикарбонатов. Плохая компенсация СД I типа оказывает крайне неблагоприятное воздействие не только на общий статус и функционирование организма, но и на течение всего периоперационного периода [2, 6-8].

Анестезиологическое обеспечение и интенсивная терапия при оперативном родоразрешении беременных с данной патологией играют ключевую роль, позволяя сохранить стабильное течение СД I типа во время операции кесарева сечения и компенсированное состояние пациенток в послеоперационном периоде. Интенсивная терапия нарушений углеводного обмена (кетацидоз, гипо-, гипергликемия) а также преэклампсии позволяет стабилизировать состояние женщины. Обоснованный выбор метода анестезии, объемно-скоростные характеристики инфузионной терапии, контроль уровня гликемии позволяют

предотвратить патологические изменения и всего организма на операционный стресс, возможную кровопотерю [9-12].

**Материал и методы исследования.** Проведено родоразрешение 136 пациенток страдающих СД I типа и 17 женщин с неосложненным течением беременности – контрольная группа (КГ). Лечение беременных с СД I типа, подготовка к родоразрешению и анестезиологическое обеспечение проводились в соответствии с утвержденными методическими рекомендациями и клиническими протоколами. Лабораторные исследования: кислотно-основное состояние крови (КОС), концентрация глюкозы в плазме крови выполнены на наиболее травматичном этапе оперативного вмешательства – извлечение плода.

Определение параметров частоты сердечных сокращений (ЧСС) и артериального давления (АД) выполнялись на предоперационном этапе, во время индукции, анестезии/и интубации, извлечения плода и в динамике с интервалом 10-15 минут.

Проведен статистический анализ полученных результатов исследования при помощи компьютерного программного обеспечения Microsoft Excel 2010. Все данные представлены в виде средней и стандартного отклонения (нормальное распределение признака во всех подгруппах). Анализ показателей ЧСС и АД проводился путем сравнения с исходным значением, а также с результатами контрольной группы. Оценка кислотноосновного состояния и гликемии осуществлялась путем сравнения со значениями контрольной группы (здоровые беременные).

**Результаты исследования и обсуждение.** Сформированы группы для проведения сравнительного анализа, включающие пациенток страдающих СД I типа классов F, R, F-R, T с нефропатией (НП) и классов B, C, D без нефропатии (без НП), обследованных в III триместре беременности.

Средний возраст обследованных женщин с НП составил  $28,0 \pm 4,18$  лет; без НП –  $26,1 \pm 5,16$  лет; в контрольной группе  $30,2 \pm 5,53$  лет соответственно. Группы были однородны по возрастному составу.

Стаж СД I типа у обследованных беременных женщин с НП составил  $16,1 \pm 5,07$  лет, без НП –  $9,9 \pm 5,35$  лет. Отмечено длительное течение СД I типа в группе обследованных пациенток. Все обследованные пациентки находились на инсулинотерапии в соответствии с утвержденными методическими рекомендациями [13].

Оперативное родоразрешение 14 (7,5%) пациенткам проведено под общей анестезией из них 8 без НП и 6 с НП, спинальной анестезией (СА) – 83 (61,9%) женщинам из них 54 без НП и 29 с НП, комбинированной спинально-эпидуральной анестезией (КСЭА) – 41 (30,6%) из них 28 без НП и 13 с НП. Всем женщинам контрольной группы операция кесарева сечения проведена с обезболиванием методом СА.

Методики анестезии: премедикация и предоперационная подготовка выполнена всем пациенткам, включала атропин 0,1%-0,5мл в/м за 30 мин, метоклопрамид 10 мг в/в за 30 мин, фамотидин 20 мг в/в за 30 мин. Мониторинг: неинвазивное АД, ЭКГ, пульсоксиметрия, диурез, содержание газов в дыхательной смеси (у пациенток в группе общей анестезии). Инфузионная терапия осуществлялась физиологическим раствором в объеме до 1000 мл. Общая анестезия: преоксигенация, быстрая последовательная индукция в анестезию тиопенталом натрия 5–6 мг/кг и сукцинилхолином 2 мг/кг с последующей

интубацией трахеи и ИВЛ в режиме нормовентиляции с потоком свежего газа 6л/мин. Поддержание анестезии до извлечения – закисно-кислородная смесь 50/50%, после извлечения плюс дормиком 5 мг в/в плюс фентанил в/в дробно по 0,1 мг через 5–7 минут (общая доза 0,35±0,025 мг), релаксация – атракуриум 0,4 мг/кг. Экстубация по общепринятой методике. Спинальная анальгезия: Пункция субарахноидального пространства иглой 25G с «карандашной заточкой» на уровне L2-L3 или L3-L4, интратекально вводился гипербарический раствор бупивакаина 0,5% – 2,0–2,5 мл. С целью коррекции гипотензии, после интратекальной анестезии превентивно вводился мезатон 0,1-0,15 мг (дробно болюсом по 0,05 мг в/в). КСЭА: выполнялась катетеризация эпидурального пространства на один сегмент выше предполагаемой спинальной пункции по общепринятой методике, проводились тесты на корректность установки (лидокаин 2%-3,0 мл, аспирационная проба), далее выполнялась интратекальная анестезия как в группе спинальной анестезии. При неудовлетворительном качестве анестезии в эпидуральный катетер дополнительно вводили раствор лидокаина 2% – 5–10мл. Оценка эффективности исследуемых методик анестезии включала исследование кислотно-основного состояния, уровня гликемии, лактата и показателей гемодинамики [13].

В таблице 1 представлены показатели среднего значения КОС и гликемии во время анестезии (этап извлечения плода) у женщин с СД 1 типа и контрольной группе.

Таблица 1 – Показатели КОС и гликемии во время анестезии у женщин с СД 1 типа и КГ

Показатели КОС и гликемии во время анестезии (M±SD)	Вид анестезии (группа пациенток)						
	Общая (n=14)		СА (n=83)			КСЭА (n=41)	
	Без НП (n=8)	С НП (n=6)	Без НП (n=54)	С НП (n=29)	КГ (n=17)	Без НП (n=28)	С НП (n=13)
pH	7,37±0,05	7,32±0,02*	7,37±0,06	7,37±0,04	7,38±0,02	7,40±0,03	7,41±0,04
P CO <sub>2</sub> , мм/нг	32,7±4,16	39,1±0,22	33,4±6,22	33,9±7,61	32,4±1,20	31,9±3,92	31,9±3,92
P O <sub>2</sub> , мм/нг	82,4±5,24	86,8±2,82	84,7±24,56	79,1±13,14	88,2±14,53	80,9±13,36	77,9±10,21
ЛАС, ммоль/л	2,5±1,61*	2,0±0,02*	1,5±0,56	1,7±0,68	1,1±0,22	1,4±0,33	1,9±0,47
cBase(Еcf),с ммоль/л	-6,0±3,75	-5,7±1,02	-4,9±5,30	-4,9±5,43	-0,7±2,38	-4,7±2,36	-2,5±5,08
cHCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ,с ммоль/л	19,7±2,87	19,6±2,02	19,9±3,58	20,6±4,20	21,9±2,56	20,8±1,81	22,8±4,21
cBase(B),с ммоль/л	-5,7±3,73	-5,7±2,02	-5,9±4,12	-4,9±5,22	-0,9±2,12	-4,3±2,26	-2,1±4,82
АВЕ,с, ммоль/л	-5,7±3,73	-5,7±2,02	-5,7±4,19	-4,6±5,19	-0,8±2,00	-4,3±2,26	-2,1±4,82
СВЕ,с, ммоль/л	-6,0±3,75	-5,7±2,02	-5,46±4,58	-3,6±6,20	-0,46±1,58	-4,7±3,36	-2,5±5,08
Гликемия, ммоль/л	7,7±* 2,76	6,4±* 0,52	6,5± 2,49	7,8±* 2,26	4,5± 0,48	6,5± 2,35	7,6±* 2,24

Примечание: \* – достоверное отличие по сравнению с контрольной группой



Достоверное снижение величины рН, сдвиг в кислую сторону  $(-7,32 \pm 0,02)$  отмечен у пациенток с НП, которым кесарево сечение проведено под общей анестезией. Данное нарушение характеризовалось как субкомпенсированный метаболический ацидоз. Было выявлено повышение LAC во время проведения анестезии пациенткам с СД I типа, причем среднее значение  $2,5 \pm 1,61$  ммоль/л у женщин без НП и  $2,0 \pm 0,00$  ммоль/л с НП во время общей анестезии, нормальное значение  $-1,5 \pm 0,56$  ммоль/л у женщин без НП и незначительное повышение  $-1,7 \pm 0,68$  ммоль/л с НП во время проведения спинальной анестезии, аналогичная тенденция определена у пациенток в группе КСЭА –  $1,4 \pm 0,33$  ммоль/л без НП и  $1,9 \pm 0,47$  ммоль/л с НП. У всех пациенток было установлено снижение напряжения углекислого газа в артериальной крови ( $PaCO_2$ ), что характерно для беременных в третьем триместре, а также дефицит буферных оснований у всех пациенток с сахарным диабетом. Выявленные особенности характеризуются направленностью изменения в кислотно-основном состоянии беременных с сахарным диабетом, как тенденцию к метаболическому ацидозу, наиболее выраженному при наличии нефропатии. Высокие концентрации лактата у пациенток с сахарным диабетом характеризуют худшие условия обеспечения адекватного аэробного метаболизма в условиях общей анестезии на фоне выявленных изменений КОС.

Среднее значение концентрации глюкозы в плазме крови пациенток было достоверно выше в группе пациенток с общей анестезией и у всех пациенток с нефропатией по сравнению с группой контроля.

В таблице 2 приведено среднее значение ЧСС у женщин с СД I типа и контрольной группе во время оперативного родоразрешения.

Таблица 2 – Показатели ЧСС у женщин с СД I типа и КГ во время оперативного родоразрешения

Показатели ЧСС, уд. в мин (M±SD)	Вид анестезии (группа пациенток)						
	Общая (n=10)		СА (n=83)			КСЭА (n=41)	
	Без НП (n=8)	С НП (n=6)	Без НП (n=54)	С НП (n=29)	КГ (n=17)	Без НП (n=28)	С НП (n=13)
Исходно	107,0±23,42	112,5±10,61	99,3±15,64	100,1±10,72	94,7±17,31	99,4±14,91	98,2±11,42
Индукция, анестезия/и интубация	111,1±14,75*	102,0±9,90	97,6±16,23	101,4±12,61	94,5±15,70	93,9±13,85	93,5±10,01
5 мин/извлечение	112,4±12,49	102,5±3,54	89,3±15,10	90,4±13,69	93,1±15,95	91,7±14,06	90,9±8,85
10 мин	110,3±9,18	108,0±9,58	89,6±12,62	91,0±11,40	91,7±14,13	90,4±13,62	90,4±10,25
15 мин	108,3±7,50*	104,0±7,83	89,0±12,53	90,1±11,05	91,8±16,76	91,9±12,33	89,8±9,22
30 мин	104,4±10,25*	107,0±6,41*	87,3±13,38	87,6±9,15	91,5±14,35	90,6±12,62	89,0±9,51
45 мин	106,7±8,40*	108,5±9,71*	85,6±13,48	86,1±8,01	90,4±14,58	90,2±12,26	86,8±10,46
60 мин	101,6±8,57*	95,0±7,07	83,6±13,06	82,3±11,05	85,2±10,57	80,9±15,82	82,1±10,31
75 мин	99,5±8,68	85,0±4,24	76,2±12,51	80,9±9,85	82,3±10,16	73,8±12,09	78,4±14,07

Примечание: \* – достоверное отличие по сравнению с контрольной группой

На всех этапах исследования у пациенток трех групп отмечен синусовый ритм. Однако, умеренная синусовая тахикардия была отмечена у пациенток с сахарным диабетом в группе общей анестезии. Восстановление ЧСС в динамике исследования у пациенток проанализированных групп отмечается на 75 мин при использовании методики общей анестезии.

В таблицах 3, 4 приведено среднее значение АД у женщин с СД 1 типа и КГ во время оперативного родоразрешения.

Таблица 3 – Показатели систолического АД у женщин с СД 1 типа и КГ во время оперативного родоразрешения

Показатели систолического АД, мм рт. ст. (M±SD)	Вид анестезии (группа пациенток)						
	Общая (n=10)		СА (n=83)			КСЭА (n=41)	
	Без НП (n=8)	С НП (n=6)	Без НП (n=54)	С НП (n=29)	КГ (n=17)	Без НП (n=28)	С НП (n=13)
Исходно	150,0±17,06*	142,5±3,54*	136,9±15,19*	143,1±15,42*	123,8±17,41	137,4±12,14*	133,4±10,81*
Индукция, анестезия/интубация	155,0±27,61*	137,5±10,61*	133,9±16,49	137,6±16,45	123,5±16,61	132,9±12,00	126,3±11,15
5 мин извлечение	144,8±5,20*	147,5±3,54*	127,6±15,13	127,7±13,18	120,4±13,61	128,3±11,18	130,1±11,55
10 мин	141,5±10,39*	122,5±17,68	125,9±13,27	127,9±13,86	119,3±13,04	126,9±9,98	134,6±11,56
15 мин	142,4±9,58	129,5±1,41	123,2±12,81	127,3±15,96	115,7±12,35	127,2±13,39	136,3±14,49
30 мин	144,3±12,22*	122,5±17,68	122,9±12,81	124,9±10,69	112,9±12,90	123,4±11,07	136,5±17,54
45 мин	146,3±10,01*	141,0±12,73*	122,2±12,68	124,9±11,03	113,0±11,93	122,5±9,52	122,1±12,69
60 мин	143,4±8,53*	130,0±5,66	122,2±14,52	123,7±16,11	112,5±14,80	119,1±14,16	124,9±14,63
75 мин	140,1±17,57*	123,5±13,44	123,7±15,04	129,6±16,72	117,0±15,57	116,5±13,47	125,6±13,29

Примечание: \* – достоверное отличие по сравнению с контрольной группой

Таблица 4 – Показатели диастолического АД у женщин с СД 1 типа и КГ во время оперативного родоразрешения

Показатели диастолического АД, мм рт. ст. (M±SD)	Вид анестезии (группа пациенток)						
	Общая (n=10)		СА (n=83)			КСЭА (n=41)	
	Без НП (n=8)	С НП (n=6)	Без НП (n=54)	С НП (n=29)	КГ (n=17)	Без НП (n=28)	С НП (n=13)
Исходно	94,6±14,05	85,0±7,07	86,6±11,94	90,1±12,77	83,7±11,08	88,1±8,44	87,8±15,11
Индукция, анестезия/интубация	94,3±8,65*	91,5±9,19	83,7±12,36	86,1±13,71	81,8±9,28	84,2±9,99	86,0±12,59
5 мин извлечение	89,63±6,82*	90,0±14,14*	77,6±11,90	78,9±13,78	78,2±9,42	79,1±7,38	83,2±15,02

Показатели диастилического АД, мм рт. ст. (M±SD)	Вид анестезии (группа пациенток)						
	Общая (n=10)		СА (n=83)			КСЭА (n=41)	
	Без НП (n=8)	С НП (n=6)	Без НП (n=54)	С НП (n=29)	КГ (n=17)	Без НП (n=28)	С НП (n=13)
10 мин	89,0± 8,99*	71,5± 2,12	74,7± 11,92	77,2± 12,98	76,2± 10,66	78,7± 9,01	80,2± 11,16
15 мин	91,6± 10,36*	77,0± 1,41	71,9± 11,59	76,6± 13,77	73,0± 11,94	76,2± 8,27	76,9± 10,77
30 мин	89,75± 12,30*	69,0± 12,73	72,7± 11,94	76,3± 12,40	70,1± 12,53	75,3± 9,99	75,5± 10,69
45 мин	93,1± 12,19*	82,5± 10,61	72,5± 12,33	76,7± 12,95	70,8± 12,10	74,3± 11,63	76,6± 11,47
60 мин	94,0± 6,44*	74,0± 11,31	74,9± 13,21	76,6± 13,45	73,3± 14,06	74,1± 13,49	79,9± 9,23
75 мин	86,3± 7,21	74,0± 0,00	78,4± 11,35	85,1± 10,98	72,1± 13,04	74,1± 10,52	77,6± 10,79

Примечание: \* – достоверное отличие по сравнению с контрольной группой

Анализ показателей артериального давления показывает, что исходные значения систолического АД беременных с СД имели достоверно более высокие значения, чем у пациенток контрольной группы. В дальнейшем, у пациенток, оперированных в условиях регионарных методов анестезии (СА и КСЭА) отмечались стабильные уровни систолического АД, как и в группе контроля. У пациенток, оперированных в условиях общей анестезии, величины САД на всех этапах операции были достоверно выше, чем у пациенток контрольной группы и пациенток с СД в группе регионарных методов. Нормализация САД в группе общей анестезии отмечена лишь в конце операции. Достоверных отличий уровня ДАД исходно не отмечено. В дальнейшем, наблюдались достоверно более высокие показатели ДАД у пациенток в группе общей анестезии без НП. Нормализация ДАД отмечалась в конце оперативного вмешательства. У всех пациенток, оперированных под регионарной анестезией, ДАД было стабильным и не выходило за пределы физиологических значений.

**Заключение.** При исследовании кислотно-основного состояния крови при оперативном родоразрешении у пациенток с сахарным диабетом I типа отмечается компенсированный метаболический ацидоз, повышенное содержание лактата и дефицит буферных оснований. Достоверное снижение величины рН, сдвиг в кислую сторону  $(-7,32 \pm 0,02)$  отмечен у пациенток с нефропатией, которым кесарево сечение проведено под общей анестезией. Использование методов регионарной анестезии (спинальная, комбинированная спинально-эпидуральная) при операции кесарева сечения у беременных с сахарным диабетом I типа обеспечило стабильность сердечного ритма и показателей систолического и диастолического давления. Применение общей эндотрахеальной анестезии сопровождается артериальной гипертензией и тахикардией.

### Литература

1. Айламазян Э.К., Кулаков В.И., Радзинский В.Е., Савельева Г.М. – Акушерство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 1200 с. (Серия «Национальные руководства»).
2. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. Острые и хронические осложнения. Монография. М.:ООО «Изд-во «медицинское информационное агентство», 2011. – с. 259-326.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания: состояние проблемы. //Сахарный диабет.–2002, 4, С.2–6.
4. Евсюкова И.И. Сахарный диабет: беременные и новорожденные / И.И. Евсюкова, Н.Г. Кошелева СПб., 1996. – 268 с.
5. Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография.-М., 1993.-347с. ил.
6. Анестезия и реанимация в акушерстве и гинекологии / В.И. Кулаков [и др.]. – М.: Трида-Х, 2000. – 384 с.
7. М.М. Шехтман. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. Издание третье. – М, «Триада», 2005, – 816 с.
8. Diabetes Atlas, 3rd edition. International Diabetes Federation, 2006.
9. Watkins E.J., Dresner M., Calow C.E. Severe vasovagal attack during regional anaesthesia for cesarean section // Br. J. Anaesth.-2000.-Jan.-№84(1).-P. 118-20.
10. Н. К. Eltzschig, E. S. Lieberman, and W. R. CamannRegional Anesthesia and Analgesia for Labor and DeliveryN. Engl. J. Med., January 23, 2003; 348(4): 319 – 332.
11. Rawal N., Van Zundert A., eds. Highlights in Regional Anaesthesia and Pain Therapy. XII. 2003. ESRA and Cypriot Ltd.
12. Федорова, М.В. Краснополяский, В.И. Петрухин, В.А. Сахарный диабет, беременность и диабетическая фетопатия / М.В. Федорова – Москва: Медицина, 2001. – 288 с.
13. Ведение беременности у пациенток с сахарным диабетом II типа / О.Н.Харкевич, А.Н.Барсуков, О.А.Панкратова, В.В.Римашевский, Т.Н.Скрипленок; ГУ РНПЦ «Мать и дитя».– Минск : Право и экономика, 2014. – 40с.

## ANESTHETIC MANAGEMENT OF CESAREAN SECTION IN WOMEN WITH TYPE I DIABETES

**Rimascheuski V.V.<sup>1</sup>, Neden L.Ch.<sup>1</sup>, Pankratova O.A.<sup>2</sup>, Skriplenok T.N.<sup>2</sup>**  
*BelMAPGE, Minsk, Belarus<sup>1</sup>*  
*RSPC "Mother and Child", Minsk, Belarus<sup>2</sup>*

**Summary.** In order to select the most effective method of pain management with operative delivery in pregnant women with type I diabetes we evaluated indicators of acid-base balance and blood glucose during anesthesia as well as heart rate, blood pressure at the preoperative stage during induction of anesthesia and intubation, fetal extraction and in 10-15 minutes. 136 patients suffering from the disease and the control group of 17 women with uncomplicated pregnancies were delivered by cesarean section.

**Keywords:** pregnancy, type I diabetes, anaesthesia, cesarean section.

Поступила 30.09.2016 г.

## ЛЕЧЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БЕРЕМЕННЫХ

Савицкая В.М.

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

**Резюме.** Статья посвящена проблеме лечения артериальной гипертензии у беременных – одной из самой распространенной экстрагенитальной патологии. С целью изучения медикаментозного лечения артериальной гипертензии у беременных проведен анализ 2000 историй болезней, из них отобрано 30 историй болезней беременных с диагнозом «Артериальная гипертензия II степени, риск 2». Представлены различные группы антигипертензивных лекарственных средств, изучена их эффективность, побочное действие. Проведен анализ использования антигипертензивных лекарственных средств у беременных в Республике Беларусь и мировой клинической практике и их сравнение.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, беременность, антигипертензивная терапия, побочные эффекты.

**Введение.** Артериальная гипертензия (АГ) беременных является наиболее распространенным заболеванием сердечно-сосудистой системы, которое влечет за собой тяжелые нарушения здоровья матери и плода. АГ беременных и ассоциированные с ней патологические изменения – одна из основных причин материнской и неонатальной смертности, а также ряда акушерских осложнений [1]. Грозными осложнениями являются нарушения мозгового кровообращения, отслойка сетчатки, преэклампсия, эклампсия, массивные коагулопатические кровотечения. Лечение АГ у беременных имеет специфику, назначение лекарственных средств требует индивидуального подхода к каждой женщине [2, 3].

Цель антигипертензивной терапии у беременных:

1. Снижение уровня артериального давления до 140/90 мм рт.ст.
2. Снижение риска развития недостаточности кровообращения в системе «мать – плацента – плод».
3. Снижение риска развития сердечно – сосудистой патологии у женщин в послеродовом периоде.

**Материалы и методы исследования.** Был проведен анализ 2000 историй болезней на базе 1 и 6 ГКБ г. Минска, из них отобрано 30 историй болезней беременных с диагнозом АГ II ст., риск 2. Данный диагноз встречается наиболее часто. Средний возраст пациенток составил 34 года, срок беременности данной группы пациенток был более 14 недель. Мы провели анализ лекарственных средств, назначаемых для лечения АГ и купирования гипертонических кризов.

**Результаты исследования и обсуждение.** Рассмотрены основные группы антигипертензивных лекарственных средств, используемых у беременных, и сравним лекарственные средства, регламентированные протоколами лечения в акушерстве и гинекологии в Республике Беларусь, и лекарственные средства, которые применяются в мировой клинической практике.

*Лекарственные средства центрального действия. Агонисты центральных  $\alpha$  – адренорецепторов. Метилдопа, клонидин*

Метилдопа – препарат выбора. Относится к группе В по Американской классификации FDA, не ухудшает маточно – плацентарный кровоток и гемодинамику плода, безопасен для матери и плода, не наблюдается отсроченных неблагоприятных эффектов у детей. Действие лекарственных средств этого класса вызывает замедление психических реакций и нарушение сна, что приводит к чувству повышенной утомляемости и развитию депрессий, достаточно часто снижает слюноотделение, приводят к ксеростомии.

Клонидин имеет сходный механизм действия и побочные эффекты, но используется реже, в основном, в составе сочетанной антигипертензивной терапии.

В таблице 1 представлены антигипертензивные лекарственные средства, применяемые у беременных в Республике Беларусь и мировой клинической практике.

Таблица 1 – Антигипертензивные лекарственные средства, применяемые у беременных

Лекарственные средства мировой клинической практики	Лекарственные средства, использующиеся согласно протоколам лечения в акушерстве и гинекологии
Метилдопа (В) Клонидин (С)	Метилдопа (В) Клонидин (С)

В результате исследования «Метилдопа» использовали для лечения АГ 13,3% (4) пациенток, «Клонидин» – 10,0% (3).

*Блокаторы медленных кальциевых каналов (БКК) – нифедипин, амлодипин*

Эта группа препаратов эффективно снижает артериальное давление (АД), для нее характерно отсутствие эмбриотоксичности и тератогенных эффектов, что позволяет принимать БКК с первого триместра беременности. Наиболее изученным препаратом данной группы является нифедипин, который используется в качестве препарата первой линии для лечения АГ у беременных, так и для купирования гипертонических кризов.

БКК свойственны недостатки:

1. Опасность резкого падения АД при приеме нифедипина сублингвально может привести к фетоплацентарной недостаточности.

2. Отеки ног, тошнота, тяжесть в эпигастрии, аллергические реакции.

3. Рефлекторная тахикардия – компенсаторная реакция организма на вазодилатацию.

В таблице 2 представлены БКК, применяемые у беременных в Республике Беларусь и мировой клинической практике.

Таблица 2 – БКК, применяемые у беременных

Лекарственные средства, используемые в мировой практике	Лекарственные средства, используемые согласно протоколам лечения в акушерстве и гинекологии от 2012 г.
<p><u>Нифедипин</u> Амлодипин Никардипин Нимодипин Исрадипин Верапамил</p>	<p><u>Нифедипин</u> Амлодипин</p>

В результате исследования «Амлодипин» использовали для лечения АГ 40,0% (12) пациенток, «Нифедипин» – не назначался.

### *β – адреноблокаторы*

Для лекарственных средств данной группы характерно постепенное начало гипотензивного действия, снижение активности симпатической автономной нервной системы, отсутствие ортостатической гипотензии, не влияют на объем циркулирующей крови. Тератогенного действия не было отмечено ни у одного β-адреноблокатора, за исключением использования атенолола (приводит к клинически значимому замедлению роста и снижению массы плаценты). При применении β-адреноблокаторов могут отмечаться повышенная утомляемость, сонливость, ухудшение переносимости физических нагрузок, нарушение сна, обструкция бронхов, брадикардия. Международные рекомендации включают в себя β-адреноблокаторы с внутренней симпатомиметической активности – ацебуталол, пиндолол. Эти вещества являются частичными агонистами β-адренорецепторов, не вызывают чрезмерной брадикардии, в минимальной степени вызывают повышение тонуса бронхов, периферических сосудов, что является положительными эффектами, но в клинических протоколах лечения в акушерстве и гинекологии РБ данные лекарственные средства не зарегистрированы.

В таблице 3 представлены β – адреноблокаторы, применяемые у беременных в Республике Беларусь и мировой клинической практике.

Таблица 3 – β – адреноблокаторы, применяемые у беременных

Лекарственные средства мировой клинической практики	Лекарственные средства, использующиеся согласно протоколам лечения в акушерстве и гинекологии
<p>Метопролол (С) Бисопролол (С) Небиволол (С) Бетаксоллол (С) Атенолол (Д) Ацебуталол (В) Пиндолол (В) Пропранолол (С) Надоллол (С) Оксспренолол (С) Тимолол (С)</p>	<p>Метопролол (С) Атенолол (Д) Бетаксоллол (С) Бисопролол (С) Небиволол (С)</p>

В результате исследования «Метопролол» использовали для лечения АГ у 53,3% (16) беременных женщин.

#### *$\alpha$ -адреноблокаторы.*

По сравнению с предыдущими группами лекарственных средств они менее изучены.  $\alpha$  – адреноблокаторы эффективно снижают АД. Данную группу препаратов используют чаще у пациенток с феохромоцитомой.

Недостатки:

1. развитие ортостатических реакций;
2. рефлекторная тахикардия.

В таблице 4 представлены  *$\alpha$ -адреноблокаторы*, применяемые у беременных в Республике Беларусь и мировой клинической практике.

Таблица 4 –  *$\alpha$ -адреноблокаторы*, применяемые у беременных

Лекарственные средства, используемые в мировой практике	Лекарственные средства, используемые в РБ (клинические протоколы лечения в акушерстве и гинекологии)
Доксазозин Празозин	Доксазозин

Лекарственные средства данной группы пациенткам не назначались.

#### *$\alpha, \beta$ – адреноблокатор – лабетолол*

Является препаратом выбора в мировой клинической практике! Эффективен при всех видах повышенного АД у беременных. В отличие от других  $\beta$ -АБ у него слабо выражена способность проникать через плаценту. В многочисленных исследованиях была доказана безопасность для матери и плода.

Нежелательно применять в первом триместре беременности, так как в клинических исследованиях было доказано снижение массы плода.

#### *Спазмолитики*

Данная группа включает широкий спектр препаратов, расслабляющих мускулатуру бронхов, расширяющих сосуды, оказывающих диуретический эффект. Пентоксифиллин улучшает реологические свойства крови и снижает ее вязкость, оказывает антитромботическое действие, используется в комплексной антигипертензивной терапии. Эуфиллин используется для снятия массивных отеков у беременных. Побочные эффекты встречаются крайне редко, как правило, в виде головной боли, головокружения, сонливости, гипотензии. Отдельно следует отметить гидралазин. Побочные эффекты, в основном, включают головную боль, тошноту, ощущение прилива крови к лицу и сердцебиения. В связи с побочными эффектами не являются препаратами выбора для плановой терапии, может использоваться для купирования гипертензивных кризов.

В таблице 5 представлены *спазмолитики*, применяемые у беременных в Республике Беларусь и мировой клинической практике.



Таблица 5 – Спазмолитики, применяемые у беременных

Лекарственные средства мировой клинической практики	Лекарственные средства, использующиеся согласно протоколам лечения в акушерстве и гинекологии
Папаверин (С) Дротаверин (С) Дибазол (С) Эуфиллин (С) Пентоксифиллин (С) Гидралазин (С) Диазоксид (С)	Папаверин (С) Дротаверин (С) Дибазол (С) Пентоксифиллин (С)

По результатам исследования «Дибазол» использовали для лечения АГ у 65,67% (20) пациенток, «Папаверин» – 23,3% (7), «Дротаверин» – 56,7% (17), «Пентоксифиллин» – 60,0% (18), «Эуфиллин» – 55% (11).

#### *Диуретики*

Данные лекарственные средства не используются при артериальной гипертензии в качестве монотерапии, целесообразно использовать их при артериальной гипертензии, осложненной сердечной недостаточностью (отеки), так как снижение объема циркулирующей крови вызовет активацию ренин – ангиотензин – альдостероновой системы, что приведет к дальнейшему росту артериального давления. Также при использовании диуретиков есть риск нарушения маточно – плацентарного кровотока вследствие снижения объема циркулирующей крови.

В таблице 6 представлены диуретики, применяемые у беременных в Республике Беларусь и мировой клинической практике.

Таблица 6 – Диуретики, применяемые у беременных

Лекарственные средства мировой клинической практики	Лекарственные средства, использующиеся согласно протоколам лечения в акушерстве и гинекологии
Гидрохлоротиазид (С) Фуросемид (С) Индапамид (В)	Гидрохлоротиазид (С)

#### **Антигипертензивные лекарственные средства, противопоказанные для применения во время беременности:**

1. Ингибиторы АПФ.
2. Блокаторы рецепторов АТII.
3. Спинолактон.
4. Дилтиазем.
5. Резерпин.

Ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов АТII относятся к классу D по классификации FDA.

Прием ингибиторов АПФ во втором и третьем триместрах может привести к маловодию, гипоплазии костей свода черепа, внутриутробной задержке роста плода, гипоплазии легких, дизгенезии почек, приводящей к смерти плода или новорожденного от почечной недостаточности и анурии.

Безопасность ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов АТII в первом триместре окончательно не выяснена.

Европейское общество гипертензии и Европейское общество кардиологов рекомендует прекращать прием этих препаратов не только во время беременности, но и в фертильном возрасте.

Спиронолактон обладает антиандрогенным действием и может вызвать феминизацию плода мужского пола.

Дилтиазем в экспериментах на животных вызывал тератогенный эффект и индуцировал развитие выкидышей. После применения дилтиазема в первом триместре беременности у четырех из двадцати семи новорожденных были зарегистрированы аномалии развития.

При применении резерпина у человека зарегистрированы мальформации у плода. Применение его незадолго до родов приводило к ринорее, сонливости, расстройству дыхания и глотания у новорожденных.

#### *Рекомендуемые комбинации препаратов для применения*

##### *Двухкомпонентные схемы:*

1. метилдопа + блокатор кальциевых каналов (БКК);
2. метилдопа + диуретик;
3. метилдопа +  $\beta$ -адреноблокатор;
4. БКК (дигидропиридиновый) +  $\beta$ -адреноблокатор;
5. БКК (дигидропиридиновый) + верапамил;
6.  $\alpha$ -адреноблокатор +  $\beta$ -адреноблокатор.

##### *Трехкомпонентные схемы:*

1. метилдопа + БКК (дигидропиридиновый) +  $\beta$ -адреноблокатор;
2. метилдопа + БКК + диуретик;
3. метилдопа +  $\beta$ -адреноблокатор + диуретик;
4. БКК (дигидропиридиновый) +  $\beta$ -адреноблокатор + диуретик.

##### *Четырехкомпонентные схемы:*

1. Метилдопа + БКК (дигидропиридиновый) +  $\beta$ -адреноблокатор + диуретик.
2. Метилдопа + БКК (дигидропиридиновый) +  $\beta$ -адреноблокатор +  $\alpha$ -адреноблокатор.
3. БКК (дигидропиридиновый) +  $\beta$ -адреноблокатор + диуретик + клонидин.

#### **Заключение.**

1. Для лечения артериальной гипертензии у беременных используется более узкий спектр лекарственных средств по сравнению с небеременными женщинами.

2. Обращаем внимание на рекомендуемые комбинации лекарственных средств, используемые для лечения АГ.

3. Для лечения беременных женщин используются лекарственные средства с минимальными побочными эффектами.

#### **Литература**

1. Верткин А. Л., Мурашко Л. Е., Ткачева О. Н., Тумбаев И. В. Артериальная гипертензия беременных: механизмы формирования, профилактика, подходы к лечению / А. Л. Верткин // Российский кардиологический журнал. – № 6. – 2003 – с.59–65.

2. Макаров О.В., Николаев Н.Н., Волкова Е.В. Артериальная гипертензия у беременных. Только ли гестоз?/О.В. Макаров // Москва "ГЭОТАР Медиа".– 2006 – с.176. , 2003.

3. Клинические протоколы наблюдения беременных, рожениц, родильниц, диагностики и лечения в акушерстве и гинекологии / Минск, 2012. – 229 с.

# TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION AT PREGNANT WOMEN

**Savickaya V. M.**

*Belarusian state medical university, Minsk, Belarus*

**Summary:** article is devoted to a problem of treatment of arterial hypertension at pregnant women – one of the most widespread the ekstrageni-talnykh of pathologies. Various groups the antigipertenziv-nykh of medicines are provided, their efficiency, side effect is studied. The analysis of use the antigipertenzivnykh of medicines in Belarus and world clinical practice is carried out.

**Keywords:** arterial hypertension, pregnancy, anti-gipertenzivny therapy, side effects

Поступила 26.09.2016 г.

## БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ВАГИНОЗ: ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

**Савицкая В.М., Коршикова Р.Л., Акулич Н.С., Павлюкова С.А.,  
Терешко Е.В.**

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

**Резюме.** Статья посвящена одной из основных проблем в акушерстве и гинекологии – бактериальному вагинозу. Проанализированы основные возбудители данной патологии, описаны основные методы коррекции вагинальной микрофлоры.

**Ключевые слова:** бактериальный вагиноз, инфекции, передаваемые половым путем, микрофлора влагалища, гарднереллез, лактобактерии, бифидобактерии, кольпит, дисбактериоз.

**Введение.** У здоровых женщин репродуктивного возраста отделяемое влагалища содержит  $10^5$  -  $10^7$  микроорганизмов в 1 мл. Ведущее место в вагинальном биотопе занимают  $H_2O_2$ -продуцирующие факультативные лактобациллы, составляя около 90–95% всех микроорганизмов. На долю других видов микроорганизмов, находящихся в малых концентрациях, приходится менее 5–10% общей вагинальной флоры: дифтероиды, стрептококки, стафилококки, кишечная палочка, гарднерелла, облигатные анаэробы. Ряд авторов отмечают, что *G vaginalis* выделяется из влагалища у 5–60% здоровых женщин, *Mobiluncus* – у 5% здоровых женщин, а соотношение анаэробов и аэробов составляет по крайней мере 10:1.

На фоне преобладания кислотопродуцирующих микроорганизмов создается оптимально кислая среда цервико – вагинальной ниши, что и обуславливает равновесие между различными формами бактерий, колонизирующих женские половые пути. Следовательно, концентрация таких кислотопродуцирующих микроорганизмов, как лактобактерии и бифидобактерии, которые и формируют во влагалище женщины естественный барьер бактериальной защиты, называемый колонизационной резистентностью, имеет определяющую роль для нормального функционирования цервико-вагинальной ниши.

*Цель исследования:* изучение распространенности бактериального вагиноза и основных методов лечения и профилактики данной патологии.

**Материалы и методы исследования.** На базе УЗ «1-я ГКБ» за 2013–2015 гг. был проведен анализ 2370 историй, из которых выборка нашего исследования составила 123 женщины с инфекционно-воспалительными заболеваниями гениталий.

Проводился ретроспективный анализ клинической характеристики особенности течения беременности и родов, лабораторных методов исследования, проводимого лечения.

**Результаты исследования и обсуждение.** Бактериальный вагиноз – это патология экосистемы влагалища, вызванная усиленным ростом, преимущественно облигатно-анаэробных бактерий. Повышение количества аэробных и анаэробных бактерий с преобладанием последних объясняет название бактериальный, а отсутствие лейкоцитов (клеток, ответственных за воспаление) – вагиноз. Таким образом бактериальный вагиноз – это, скорее всего, особое распределение микробной экосистемы, чем настоящая тканевая инфекция. Резкое снижение кислотности влагалища и концентрации лактобацилл осуществляется не одним патогенным микроорганизмом, а совокупностью нескольких, вследствие чего бактериальный вагиноз является полимикробным заболеванием [2].

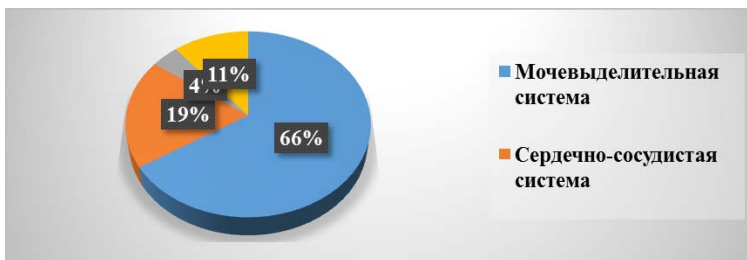
Частота данной патологии зависит от контингента обследованных женщин. Она составляет 17–19% в клиниках планирования семьи и среди студентов. В структуре воспалительных заболеваний женских половых органов репродуктивного возраста частота бактериального вагиноза составляет 40–60%, у беременных – 20–25% [1, 3].

Первичными возбудителями бактериального вагиноза считаются анаэробные бактерии – *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus spp.*, *Bacteroides spp.*, *Mycoplasma hominis* и другие. При этом, как правило, отсутствует выраженная воспалительная реакция со стороны влагалища. Представление о нормальном микроценозе влагалища позволяет более точно понять основные механизмы возникновения воспалительных процессов гениталий женщины, а также изменения микросистемы влагалища в ответ на различные неблагоприятные воздействия. В норме среднее количество микроорганизмов во влагалищном секрете для аэробов и анаэробов составляет 105–106 КОЕ/мл. При этом преобладают пероксидпродуцирующие лактобациллы, обеспечивающие основной защитный механизм путем конкуренции с более патогенными микроорганизмами. Важно отметить, что у здоровых женщин превалирует аэробная флора по отношению к анаэробной (10:1) [2, 4].

В проводимом нами исследовании возраст обследованных женщин колебался от 18 до 43 лет и составил в среднем  $29,2 \pm 1,1$  года.

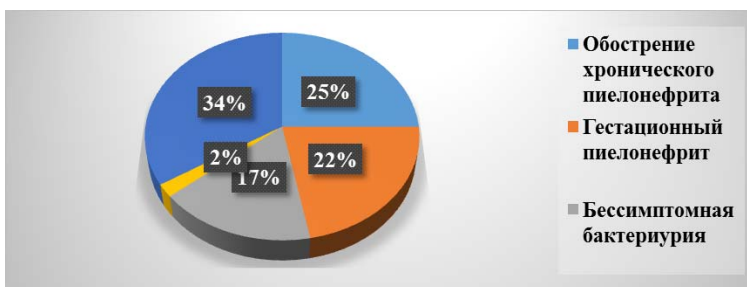
При анализе массоростовых соотношений у обследованных женщин отклонений от популяционных норм не выявлено, средняя масса тела составила  $69,3 \pm 1,7$  кг, средний рост  $166,8 \pm 0,4$  см. Все они имели правильный тип телосложения.

При сборе анамнеза жизни экстрагенитальная патология была выявлена у 109 обследованных (рисунок 1).



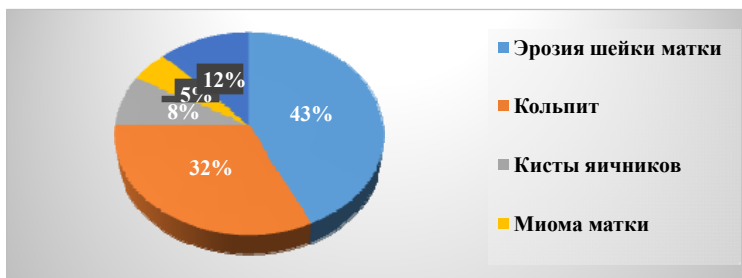
**Рисунок 1 – Структура экстрагенитальной патологии**

В ходе нашего исследования была выявлена следующая структура урологических заболеваний (рисунок 2).



**Рисунок 2 – Структура урологических заболеваний**

Структура гинекологических заболеваний выглядела следующим образом (рисунок 3).



**Рисунок 3 – Структура гинекологических заболеваний**

При бактериальном вагинозе происходит увеличение концентрации аэробных и анаэробных микроорганизмов на несколько порядков. Так, концентрация микроаэрофильных бактерий (*Gardnerella vaginalis*) повышается в 100 раз, а анаэробных микроорганизмов (*Bacteroides* spp., *Peptococcus* spp.) – в 1000 раз и более. Также увеличивается количество не продуцирующих  $H_2O_2$

анаэробных лактобактерий. Это способствует возникновению определенных симптомов заболевания. На этом фоне происходит снижение концентрации факультативных лактобацилл. Это приводит к уменьшению количества молочной кислоты, снижению кислотности влагалищного содержимого и росту анаэробов. В сложной цепи патогенеза воспалительных заболеваний женских половых органов существенная роль отводится иммунным реакциям организма. Снижение неспецифической резистентности у этих больных является одной из причин воспалительного процесса, рецидивирующего его течения, торможения регенерации и восстановления функции пораженных органов.

Главными причинами развития патологического процесса во влагалище следует считать эндокринные расстройства, изменения состояния местного иммунитета (снижение иммуноглобина А, циркулирующих иммунных комплексов, С3–компонента комплемента, повышение иммуноглобулина G), бессистемную антибактериальную терапию, перенесенные или сопутствующие воспалительные заболевания женских половых органов, постоянное воздействие малых доз ионизирующего излучения, частые спринцевания, применение контрацептивов (оральных, внутриматочных, спермицидов), хирургические и диагностические вмешательства [3, 5].

Кроме того, выявлено, что у 83% пациенток имеются пищевые, медикаментозные и смешанные аллергические реакции, свидетельствующие о снижении некоторых адаптивных механизмов и напряженности в иммунной системе. Поскольку у 55% женщин выявлялся дисбактериоз кишечника, можно говорить о едином дисбиотическом процессе в организме с доминирующим проявлением либо в генитальной, либо в пищеварительной системах.

На сегодняшний день установлено, что бактериальный вагиноз является не только причиной неприятных выделений, но и фактором риска, а иногда одной из причин возникновения тяжелой патологии женских половых органов и осложнений беременности и родов. Исследования многих авторов [1-3, 6] показали, что бактериальный вагиноз может привести: в гинекологической практике – к эндометриту, сальпингоофориту; воспалительным осложнениям после операций и инвазивных процедур, а также кольпитам и неопластическим процессам шейки матки; бесплодию; увеличению риска заражения венерическими заболеваниями (низкий редоксипотенциал тканей и высокий уровень рН), а в акушерской практике – к хориоамниониту, послеродовому эндометриту, преждевременным родам, рождению детей с низкой массой тела.

Основными клиническими проявлениями бактериального вагиноза являлись гомогенные выделения из влагалища, пенистые, слегка тягучие, белого или серого цвета с неприятным запахом. Длительность существования этих симптомов может исчисляться годами. При длительно текущем процессе выделения приобретают желтовато-зеленоватую окраску, становятся более густыми, нередко напоминают творожистую массу, равномерно распределяются по стенкам влагалища без выраженного его воспаления. Количество белей варьирует от умеренных до весьма обильных, но в среднем составляет 20 мл в сутки.

Особенностью бактериального вагиноза было отсутствие признаков воспаления (отека, гиперемии) стенок влагалища. Слизистая оболочка была обычного розового цвета. Кольпоскопическая картина характеризовалась наличием дистрофических изменений и сочетанием с патологическими процессами шейки матки. В нашем исследовании было и бессимптомное течение

заболевания, когда полное отсутствие клинических проявлений заболевания сочеталось с положительными лабораторными признаками.

Диагностика бактериального вагиноза основывается на данных клинического обследования и специальных лабораторных методов исследования [1, 2, 4].

Большое значение в диагностике имеют дополнительные методы исследования, такие как рН-метрия и аминотест с 10%-м раствором гидроокиси калия. Они относятся к скрининговым методам диагностики и могут использоваться в повседневной клинической практике. В процессе метаболизма лактобактерий при расщеплении гликогена эпителия влагалища образуется молочная кислота. При нарушении этого механизма происходит гибель лактобацилл, которые выполняют определенную барьерную функцию, а также сдвиг рН в сторону щелочной реакции, которая приводит к росту анаэробов. Как правило, рН влагалищного содержимого более 4,5 свидетельствует о наличии бактериального вагиноза. Положительный аминный тест состоит в появлении неприятного запаха «гнилой рыбы» при смешивании в равной пропорции влагалищных выделений с 10%-м раствором гидроокиси калия. Рыбный запах, вызываемый алкилированием влагалищного содержимого, свидетельствует о наличии летучих аминов, таких как кадаверин, триметиламин, путресцин, тирамин, изобутиламин, являющихся продуктами жизнедеятельности неспорообразующих анаэробов. Интересен тот факт, что *Gardnerella vaginalis* не продуцирует амины. Эти бактерии высвобождают большое количество аминокислот и пировиноградной кислоты, которые утилизируются другой микрофлорой влагалища. Тем самым *Gardnerella vaginalis* способствует увеличению роста анаэробов, которые, в свою очередь, декарбоксилируют аминокислоты, увеличивая тем самым концентрацию аминов во влагалищном секрете.

Таким образом, предварительный диагноз может быть поставлен в случае обнаружения следующих клинических признаков:

- 1) обильные однородные выделения из влагалища с неприятным запахом;
- 2) повышение величины рН вагинального секрета выше 4,5;
- 3) положительный аминный тест с вагинальными выделениями – появление запаха «гнилой рыбы».

Предварительный диагноз подтверждается при микробиологическом исследовании вагинальных выделений (табл. 1).

Таблица 1 – Микроскопическая характеристика биоценоза влагалища

Микроскопическая характеристика биоценоза влагалища	
В норме	При бактериальном вагинозе
1. Доминирование лактобактерий	1. Незначительное количество или отсутствие лактобактерий
2. Отсутствие грамотрицательной микрофлоры, спор, мицелия и др.	2. Обильная полиморфная грамотрицательная, грамположительная палочковая и кокковая микрофлора
3. Отсутствие лейкоцитоза в мазке	3. Количество лейкоцитов варьируемо
4. Соотношение анаэробов: аэробы 2:1, 5:1	4. Соотношение анаэробов: аэробы 100:1 1000:1
5. Единичные «чистые» эпителиальные клетки	5. Наличие «ключевых клеток», полимикробная картина мазка

Для мазков, взятых от больных, страдающих бактериальным вагинозом и окрашенных по Граму, характерны следующие закономерности:

- 1) наличие большого количества вагинальных эпителиоцитов;
- 2) наличие «ключевых клеток» – вагинальных эпителиоцитов с адгезированными на них грамвариабельными палочками и/или коккобациллами (*Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* spp., грамтрицательными облигатно–анаэробными бактериями);
- 3) резкое снижение или полное отсутствие лактобактерий;
- 4) наличие большого количества грамвариабельных и/или грамнегативных палочек и/или коккобацилл (*Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp), а также изогнутых (вирионоподобных) грамвариабельных палочек (*Mobiluncus* spp);
- 5) отсутствие или редкое присутствие полинуклеарных лейкоцитов.

Подтверждением правильности предварительного диагноза является оценка количественного и качественного состава микрофлоры вагинального тракта пациентки, полученная в результате бактериологического исследования выделений из влагалища. Микробиологическое исследование является наиболее достоверным этапом в диагностике бактериального вагиноза. Кроме того, этот метод служит критерием для оценки клинического значения скрининговых методов диагностики и эффективности этиотропной терапии [4, 5].

Несмотря на то, что дисбиотические нарушения влагалища не относятся к острым заболеваниям, назначаемая терапия этим больным является чрезвычайно важным и ответственным моментом не только потому, что пациентки годами мучаются выделениями, не получая соответствующей помощи, а еще и в целях профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний и их осложнений.

Цель лечения – восстановить нормальную микрофлору влагалища, задержать рост микроорганизмов, не свойственных этому микроценозу.

В настоящее время предлагается много методик для коррекции вагинальной микрофлоры. Несмотря на многочисленные методы, поиски эффективного метода лечения ведутся и по сей день. Широкое применение в лечении инфекционных заболеваний гениталий нашли метронидазол и клиндамицин [3, 5]. Метронидазол относится к группе антибактериальных препаратов, содержащих имидазольное кольцо. В течение многих лет препарат применялся в лечении трихомонадной инфекции, лямблиозе и амебиазе. Проникая внутрь микробной клетки, метронидазол превращается в активную форму, связывается с ДНК и блокирует синтез нуклеиновых кислот. Известно, что применение метронидазола в различном режиме эффективно и при бактериальном вагинозе. Метронидазол активен в отношении простейших: *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Trichomonas vaginalis*, а также грамтрицательных анаэробов: *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium* spp., *Prevotella* (*Prevotella bivia*, *Prevotella buccae*, *Prevotella disiens*), *Gardnerella vaginalis*, и некоторых грамположительных микроорганизмов: *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*, *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp. Пероральное применение метронидазола в дозах от 500 мг 3 раза в сутки в течение 5–7 дней ведет к излечению заболевания у 90% пациенток. Назначение 2 г метронидазола однократно так же высокоэффективно, как и 5–7 дневные курсы в 80–90% случаях, однако столь большую дозу метронидазола можно применять лишь у ограниченного контингента женщин, неотягощенных сопутствующей патологией.



Клотримазол оказывает фунгицидное и бактерицидное действие. Тормозит биосинтез эргостерола, регулирующего проницаемость клеточной стенки микроорганизмов. В малых концентрациях действует фунгистатически, а в больших – фунгицидно. В фунгицидных концентрациях взаимодействует с пероксидазами и митохондриальными ферментами, в результате чего происходит увеличение концентрации перекиси водорода до токсического уровня, что также ведет к гибели грибов. Обладает высокой активностью в отношении грибов: *Blastomyces dermatitidis*, *Candida* spp., *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, дерматофитов (*Trichophyton mentagrophytes*, *Microsporum canis*, *Epidermophyton flocosum*), *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*; простейших: *Trichomonas vaginalis*; грамположительных бактерий: *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*.

Клиндамицин представляет собой хлорированное производное линкомицина и имеет преимущество перед последним, поскольку обладает большей антибактериальной активностью и легче адсорбируется из кишечника. Препарат связывается с рибосомами и ингибирует синтез белка. Он активен в отношении облигатно-анаэробных микроорганизмов. Препарат назначался местно и перорально. Перорально препарат назначали по 300 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней. Период полувыведения клиндамицина составляет 3 ч. Результаты исследований эффективности клиндамицина показали, что у 91% пациенток с вагинальным дисбактериозом наблюдалось клиническое выздоровление. Местно для лечения БВ применяется 2% вагинальный крем, содержащий 100 мг клиндамицина фосфата (далацин вагинальный крем), применяющийся 1 раз в сутки в течение 3 дней. Далацин вагинальный крем антибиотик группы линкозамидов для местного применения. Механизм его действия связан с подавлением синтеза белка в микробной клетке за счет взаимодействия с 50S-субъединицами рибосом. Он оказывает бактериостатическое действие; в более высоких концентрациях в отношении некоторых микроорганизмов бактерицидно. Препарат активен в отношении микроорганизмов, вызывающих БВ: *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* spp., *Bacteroides* spp., *Mycoplasma hominis*, *Peptostreptococcus* spp., и не активен в отношении *Trichomonas vaginalis* и *Candida albicans*. После однократного интравагинального введения 100 мг клиндамицина в среднем 4% от введенной дозы подвергается адсорбции. Максимальная концентрация клиндамицина в плазме крови составляет в среднем 20 нг/мл. Рекомендуемую разовую дозу (5 г крема, что соответствует 100 мг клиндамицина) вводят во влагалище перед сном. Курс лечения 3 дня. При беременности в I триместре применение препарата возможно только при наличии несомненных показаний. По данным клинических испытаний, применение препарата во II и III триместрах гестации не влекло за собой каких – либо патологических последствий. Другим эффективным средством при БВ является антисептический препарат повидонйод (Бетадин).

В результате наших исследований установлено, что влагалищный путь лечения бактериального вагиноза не уступает по эффективности, а иногда даже превосходит пероральную терапию. Данный путь терапии является более предпочтительным, так как при местной аппликации препарат вносится непосредственно в нишу, колонизированную возбудителями заболевания, чем достигается высокая эффективность использования малых доз antimicrobialного

препарата, с одной стороны, а с другой – исключается системное воздействие на здоровые ткани и снижается возможность развития системных побочных реакций. Эти преимущества позволяют применять местное лечение у беременных и лактирующих женщин.

Вместе с тем при всех вышеперечисленных методах лечения отмечаются рецидивы, возникающие в различные сроки после лечения. По-видимому, это связано с тем, что, ликвидируя условно-патогенные микроорганизмы, часто нет условий для достаточно быстрого восстановления лактобактерий. В этой связи в комплекс лечения были включены биопрепараты в течение 10 дней после основного курса лечения, такие как ацилакт, бификол, бифидум– и лактобактерин, ввиду их специфического действия, направленного на восстановление нормального соотношения лактобацилл во влагалище и тем самым предотвращающего частоту рецидивов данного заболевания. Лактобактерии чрезвычайно важны: они оказывают антимикробное действие в отношении патогенной и условно-патогенной флоры, стимулируют приобретенный иммунитет, участвуют в процессе пищеварения, синтезе витаминов К и группы В, создают кислую среду, способствуя развитию бифидобактерий и других представителей нормальной микрофлоры, улучшают переносимость лактозы. Хорошо, если в препарате содержится несколько типов лактобактерий.

**Закключение.** Бактериальный вагиноз может протекать не просто как патология, а еще и с формированием бактериальной пленки. Это совершенно другая форма заболевания, пока мало изученная. Биопленка – это своеобразный бактериальный город, в котором есть строгая субординация, все бактерии строго подчинены своим внутренним законам. Они приобретают особую резистентность к антибактериальным препаратам. Самая большая проблема при лечении бактериального вагиноза – это подобрать ту схему лечения, которая бы позволила женщине либо вылечить, либо создать условия ремиссии. В этих случаях приходится обращаться к возможным причинам вагиноза, потому что при проведении терапии важно в первую очередь устранить причины патологии. Одним словом, бактериальный вагиноз – это та проблема в гинекологии, которая является едва ли не ключевой в развитии понимания целого пласта акушерско-гинекологической патологии, достаточно распространенным заболеванием экосистемы влагалища, требующим своевременной диагностики, комплексной и адекватной терапии.

### **Литература**

1. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. – Санкт-Петербург, 2001. – 364 с.
2. Тютюник В.Л. Патогенез, диагностика и методы лечения бактериального вагиноза. // Фарматека. –2005.– № 2 (98), С.20–24.
3. Khosravi AR, Eslami AR, Shokri H, Kashanian M. Zataria multiflora cream for the treatment of acute vaginal candidiasis. // Int J Gynaecol Obstet. 2008, 7(5):75–80.
4. Malazy OT, Shariat M, Heshmat R, Majlesi F, et al. Vulvovaginal candidiasis and its related factors in diabetic women. // Taiwan J Obstet Gynecol. 2007, 46(4):399–404.
5. Meizoso T, Rivera T, Fernandez-Acenero MJ, et al. Intrauterine candidiasis: report of four cases. // Arch Gynecol Obstet. 2008, 24(4): 77–79.
6. Playford EG, Sorrell TC. Optimizing therapy for Candida infections. // Semin Respir Crit Care Med. 2007, 28(6):678–688.

## BACTERIAL VAGINOSIS: A VIEW ON A PROBLEM

Savickaya V. M., Korshikova R. L., Akulich N. S., Pavlukova S.A., Tereshko E. V.  
*Belarusian state medical university, Minsk, Belarus*

**Summary:** article is devoted to one of the main problems in obstetrics and gynecology – a bacterial vaginosis. The main originators of this pathology are analysed, the main methods of correction of a vaginal microflora are described.

**Keywords:** bacterial vaginosis, sexually transmitted infections, vagina microflora, bacterial vaginosis, bifidobacteria, vaginitis.

Поступила 26.09.2016 г.

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Сушкова О.С., Курлович И.В., Семенчук В.Л., Ешенко А.В., Виктор С.А.  
*ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», г. Минск,  
Республика Беларусь*

**Резюме.** Статья посвящена современным возможностям в диагностике истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН), анализу течения и исходов беременности с ИЦН. Диагноз ИЦН выставлялся на основании комплексного обследования, учитывались анамнез пациенток, клиническая оценка состояния шейки матки по шкале Штембера, данные трансвагинального ультразвукового морфометрического исследования и компрессионной эластографии шейки матки. Проведенное исследование показало, что компрессионная эластография представляется перспективным дополнительным ультразвуковым методом в диагностике ИЦН, позволяющая оценить упруго-эластичные свойства шейки матки и тем самым прогнозировать течение и исход беременности.

**Ключевые слова:** невынашивание беременности, истмико-цервикальная недостаточность, шейка матки, ультразвуковая эластография, серкляжный шов, пессарий.

**Введение.** Несмотря на существенный прогресс, достигнутый за последние десятилетия в области акушерства и гинекологии, проблема невынашивания беременности остается актуальной. Это обусловлено в первую очередь ее высокой частотой, которая достигает 10-30% от всех беременностей [1]. Одной из основных причин невынашивания беременности является истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН). На ее долю приходится от 14,3 до 65% поздних абортотв и преждевременных родов [1].

Диагностика ИЦН представляла определенные трудности, поэтому длительное время определение показаний к коррекции ИЦН основывалось в первую очередь на акушерском анамнезе и клиническом обследовании (бимануальное исследование), выявляли, сначала размягчение и укорочение шейки матки, в последующем зияние наружного зева шейки матки и пролабирование плодного пузыря. Очевидно, что при этом оценка состояния шейки матки было довольно субъективным и не позволяло выявлять истмико-

цервикальную недостаточность на ранних стадиях. Внедрение в гинекологическую практику ультразвукового исследования с использованием трансвагинального датчика, значительно расширило диагностические возможности. В первую очередь его использовали для банальной оценки формы и размеров шейки матки [2]. В связи с этим высокую диагностическую значимость для постановки диагноза ИЦН в настоящее время предоставляет метод УЗИ. Следует учитывать способ измерения длины шейки матки, так как результаты трансабдоминального ультразвукового исследования отличаются от результатов трансвагинального и превышают их в среднем на 0,5 см [3].

В последнее время появились публикации, посвященные использованию для оценки шейки матки ультразвуковой эластографии [4]. Данный метод представляется перспективным, т.к. позволяет оценить упруго-эластичные свойства тканей шейки матки, и нуждается в дальнейшем изучении. Необходимо разработать критерии, которые могли бы не только оценивать состояние шейки матки в момент исследования, но и спрогнозировать характер течения процесса.

К настоящему времени предложены методы консервативного и оперативного лечения истмико-цервикальной недостаточности как во время беременности, так и вне беременности. Принципиально все они ориентированы на одну цель – предотвратить расширение шейки матки как фактора преждевременных родов.

*Цель исследования:* оценить возможность прогнозирования и выявления истмико – цервикальной недостаточности на основании анамнестических данных, бимануальной оценки состояния шейки матки по шкале Штембера, данных трансвагинального ультразвукового морфометрического исследования и компрессионной эластографии шейки матки, эффективность разных методов лечения истмико-цервикальной недостаточности, исходы беременности и родов в исследуемых группах на основании полученных результатов.

**Материалы и методы исследования.** Проведен проспективный анализ течения и исходов одноплодной беременности у 30 пациенток с установленным диагнозом истмико-цервикальной недостаточности и 10 беременных женщин с физиологически протекающей беременностью. В зависимости от метода лечения беременные были разделены на три группы. В первую группу включено 6 пациенток, которым был наложен круговой шов на шейку матки. Вторую группу составили 20 пациенток, для лечения которых использовался цервикальный перфорированный силиконовый пессарий. В третью группу вошли 4 пациентки, у которых применялось комбинированное лечение (круговой шов на шейку матки, с последующим введением цервикального перфорированного силиконового пессария).

Возраст женщин варьировал от 21 до 40 лет, составляя в среднем  $29,7 \pm 4,3$  (M $\pm\sigma$ ). По возрастному составу группы достоверно не различались: первая –  $30,0 \pm 4,5$ ; вторая –  $28,6 \pm 3,8$ ; третьей группе –  $29,9 \pm 4,2$ ; ( $p \leq 0,05$ ).

По данным акушерско-гинекологического анамнеза пациенты основной группы: первобеременные – 30% (9), повторобеременные – 70 % (21), первородящие – 60% (18), повторнородящие – 40% (12); в группе контроля первобеременные – 60% (6), повторобеременные – 40% (4), первородящие – 60% (6), повторнородящие – 40% (4). Не выявлено статистически значимых различий по паритету беременности ( $p=0,135$   $F=0,3$ ) и родов ( $p=0,271$   $F= -0,2$ ) у пациенток основной и контрольной групп, группы сопоставимы.

Диагноз ИЦН у всех пациенток выставлялся на основании клинического бимануального обследования по шкале Штембера, результатах трансвагинального морфометрического и эластографического ультразвукового исследования шейки матки. При анализе результатов различных методов коррекции в группах оценивались следующие показатели: срок и метод родоразрешения, неонатальные показатели.

Бальная оценка степени истмико-цервикальной недостаточности по шкале Штембера при клиническом бимануальном исследовании включало: определение длины влагалищной части шейки, состояние канала шейки матки, расположение шейки матки, консистенция шейки матки, расположение прилежащей части плода.

Таблица 1 – Бальная оценка степени истмико-цервикальной недостаточности по шкале Штембера

Клинический признак	Оценка в баллах		
	0	1	2
Длина влагалищной части шейки	Норма	Укорочена	Менее 1,5 см
Состояние канала шейки матки	Закрыт	Частично проходим	Пропускает палец
Расположение шейки матки	Сакральное	Центральное	Направлена кпереди
Консистенция шейки матки	Плотная	Размягчена	Мягкая
Расположение прилежащей части плода	Над входом в таз	Прижата ко входу в таз	Во входе в малый таз

Примечание: число баллов от 5 и более требует коррекции

Ультразвуковое исследование проводилось на аппарате Medison Accuvix V10 с использованием транвагинального датчика (4–9 МГц) с функцией компрессионной эластографии.

При УЗИ шейки матки с эластографией оценивали следующие показатели шейки матки: длина сомкнутой части шейки матки, состояние цервикального канала и внутреннего зева, форма внутреннего зева (Т, Y, V U), эхоструктура шейки матки, упруго-эластические свойства шейки матки по данным компрессионной эластографии.

Эластографическая оценка шейки матки осуществлялась с помощью разработанного индекса эластографии. Этот индекс основан на карте цветов (спектральная шкала от синего до красного). Эта шкала является пятибалльной, в которой наиболее твердые ткани визуализируются как синие и получают 0 баллов, далее более эластичные как голубые – 1 балл, зеленые – 2 балла, желтые – 3 балла и красные (наиболее мягкие и податливые) – 4 балла. Не смотря на то, что индекс эластографии базируется на условной шкале и является очень простым, он оказался эффективным в оценке эластичности тканей. Оценивались: область внутреннего зева (А), наружного (В), цервикальный канал (С), передняя (D) и задняя (Е) стенки шейки матки. Каждой области выставлялось количество баллов согласно индексу эластографии. Метод компрессионной эластографии является операторозависимым. Для получения достоверных результатов ультразвуковое

исследование шейки матки проводилось двумя врачами ультразвуковой диагностики последовательно и независимо друг от друга.

Статистический анализ был проведен с использованием прикладной компьютерной программы STATISTICA 10,0. Были использованы методы описательной статистики и расчет критерия  $\chi^2$  для оценки достоверности различий частот наступления событий. Различия считались достоверными при значении  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования и обсуждение.** В структуре гинекологической патологии в анамнезе основной группы исследования преобладали воспалительные заболевания половых органов – в 77% (23), эктопия шейки матки – в 64% (16), инфекционная патология (уреа-микоплазмоз, хламидиоз) составила 50% (15), миома матки – в 27% (8) случаев. Количество пациенток основной группы, страдающих привычным невынашиванием беременности (2 и более потерь беременности в анамнезе), составило 23% (7).

Беременные основной группы исследования имели высокий уровень различной экстрагенитальной патологии. В структуре экстрагенитальной патологии преобладали эндокринная патология – 80% (20), сердечно-сосудистая патология – 32% (8), АФС и наследственные тромбофилии – 53% (16).

Проведен анализ бальной оценки степени истмико-цервикальной недостаточности по шкале Штембера основной и контрольной групп, представленный в таблице 2.

Таблица 2 – Бальная оценка степени истмико-цервикальной недостаточности по шкале Штембера основной и контрольной групп

Клинический признак	Оценка в баллах					
	Основная группа % (абс.)			Контрольная группа % (абс.)		
	0	1	2	0	1	2
Длина влагалищной части шейки	0	60 (18)	40 (12)	100 (10)	0	0
Состояние канала шейки матки	0	77 (23)	23 (7)	90 (9)	10 (1)	0
Расположение шейки матки	0	73 (22)	27 (8)	90 (9)	10 (1)	0
Консистенция шейки матки	0	60 (18)	40 (12)	80 (8)	20 (2)	0
Расположение прилежащей части плода	23 (7)	50 (15)	27 (8)	100 (10)	0	0

Консистенция шейки матки в основной группе была плотная в 0% (0), размягченная в 60% (18), мягкая в 40 % (12). Все пациентки основной группы имели суммарный балл 5 и более по шкале Штембера, что требовало коррекции истмико-цервикальной недостаточности.

Выполнен анализ морфометрических ультразвуковых параметров шейки матки основной и контрольной групп, представленный в таблице 3.

Таблица 3 – Морфометрические ультразвуковые параметры шейки матки основной и контрольной групп

Исследуемые признаки по данным УЗИ	Основная группа (n=30), M±σ	Контрольная группа (n=10), M±σ
Длина сомкнутой части шейки матки, мм	19,9±0,55	33,4±0,83
Диаметр раскрытия внутреннего зева, мм	6,2±0,18	-

Длина сомкнутой части шейки матки в основной группе была достоверно меньше, чем в контрольной ( $p < 0,05$ ), и составила, соответственно 19,9±0,55 и 33,4±0,83. Диаметр внутреннего зева в основной группе составил 6,2±0,18, в контрольной группе у всех исследуемых был сомкнут.

В исследовании проведен анализ эластографических ультразвуковых параметров шейки матки основной и контрольной групп, представленный в таблице 4.

Таблица 4 – Эластографические ультразвуковые параметры шейки матки основной группы

Исследуемые области шейки матки	Основная группа % (абс.)				
	0	1	2	3	4
Внутренний зев (А)	0	0	17 (5)	27 (8)	56 (17)
Наружный зев (В)	0	40 (12)	27 (8)	23 (7)	10 (3)
Цервикальный канал (С)	0	0	6 (2)	40 (12)	54 (16)
Передняя стенка (D)	0	44 (13)	30 (9)	23 (7)	3 (1)
Задняя стенка (Е)	0	46 (14)	33 (10)	17 (5)	3 (1)

В исследовании проведен анализ эластографических ультразвуковых параметров шейки матки контрольной группы, представленный в таблице 5.

Таблица 5 – Эластографические ультразвуковые параметры шейки матки контрольной группы

Исследуемые области шейки матки	Контрольная группа % (абс.)				
	0	1	2	3	4
Внутренний зев (А)	90 (9)	10 (1)	0	0	0
Наружный зев (В)	100 (10)	0	0	0	0
Цервикальный канал (С)	80 (8)	10 (1)	10 (1)	0	0
Передняя стенка (D)	100 (10)	0	0	0	0
Задняя стенка (Е)	100 (10)	0	0	0	0

Был определен средний эластографический индекс эластографических ультразвуковых параметров шейки матки контрольной и основной групп, представленный в таблице 6.

Таблица 6 – Средний индекс эластографии в основной и контрольной группах

Исследуемые области шейки матки	Основная группа (n=30), M±σ	Контрольная группа (n=10), M±σ
Внутренний зев (А)	3,4±0,68	0,1±0,05
Наружный зев (В)	2,0±0,84	-
Цервикальный канал (С)	3,5±0,56	0,3±0,08
Передняя стенка (D)	1,9±0,75	-
Задняя стенка (E)	1,8±0,72	-

В основной группе средний индекс эластографии для всех исследуемых областей шейки матки был достоверно выше по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ).

Течение беременности у пациенток основной группы, включенных в исследование, осложнялось клинически выраженной угрозой прерывания беременности. Все беременные до проведения коррекции ИЦН как минимум однократно были госпитализированы в стационар для проведения лечения угрозы прерывания беременности. Средний срок Me ( $Q_{25}$ - $Q_{75}$ ) появления признаков и начала лечения угрозы прерывания беременности у пациенток основной группы исследования составил 114,5 (77,0-125,0) дня.

Средний срок Me ( $Q_{25}$ - $Q_{75}$ ) начала гормональной терапии угрозы невынашивания беременности в основной группе исследования составил 88,0 (74,0-106,0) дней. Несовпадение сроков появления первых признаков угрозы прерывания беременности и начала гормонального лечения (более раннее начало лечения) связано с проведением профилактики невынашивания у пациенток с привычным невынашиванием в анамнезе или другими факторами риска прерывания беременности. Однако, несмотря на назначение гормональной терапии, у пациенток основной группы сохранялись признаки угрозы прерывания и ИЦН, что потребовало консервативных и хирургических методов лечения ИЦН.

Средний срок коррекции ИЦН хирургическим методом в первой подгруппе составил Me ( $Q_{25}$ - $Q_{75}$ ) 121,0 (119,5-124,0) день, во второй подгруппе (цервикального перфорированного силиконового пессария) средний срок Me ( $Q_{25}$ - $Q_{75}$ ) коррекции ИЦН составил 175,5 (162,5-189,5) дня, в третьей подгруппе (с комбинированной коррекцией) средний гестационный срок Me ( $Q_{25}$ - $Q_{75}$ ) – составил 128,0 (126,0-130,0) дней. Средний срок Me ( $Q_{25}$ - $Q_{75}$ ) введения цервикального перфорированного силиконового пессария пациенткам в этой подгруппе составил 192,0 (190,0-207,0) дня.

При проведении теста Kruskal-Wallis были выявлены статистически значимые различия по срокам коррекции ИЦН в исследуемых группах ( $p=0,006$   $N=19,5$ ).

После проведенной коррекции ИЦН количество госпитализаций Me ( $Q_{25}$ - $Q_{75}$ ) по поводу угрозы прерывания беременности или других гестационных осложнений составила: у пациенток с хирургической коррекцией 3,5 (3,0-4,0) раза, при применении цервикального перфорированного силиконового пессария – 1,0 (1,0-2,0), при комбинированной терапии ИЦН – 3,0 (2,0-4,0) раза.

Частота развития основных гестационных осложнений, связанных, в том числе, и с методом коррекции ИЦН у пациенток в исследуемых подгруппах представлена в таблице 7. Не было выявлено статистически значимых различий в развитии осложнений гестационного периода в подгруппах беременных с ИЦН.



Таблица 7 – Гестационные осложнения у пациентов с ИЦН

Гестационные осложнения	Хирургическая коррекция ИЦН (n=6), % (абс.)	Коррекция ИЦН цервикальным перфорированным силиконовым пессарием (n=20), % (абс.)	Комбинированная коррекция ИЦН (n=4), % (абс.)
Угроза прерывания	100 (6)	100 (20)	100 (4)
Преждевременное излитие околоплодных вод	50 (3)	0,0 (0)	25 (1)
Преждевременные роды	50 (3)	20 (4)	25 (1)
ХФПН	66,6 (4)	30 (6)	50 (2)
Отек шейки матки	0,0 (0)	20 (3)	25 (1)
Прорезывание шва на шейке матки	50 (3)	0,0 (0)	0,0 (0)
Кольпит	100 (6)	100 (20)	100 (4)

Не было выявлено статистически значимых различий в развитии осложнений гестационного периода в подгруппах беременных с ИЦН.

Исходы беременности в анализируемых группах представлены в таблице 8

Таблица 8 – Исходы беременности в зависимости от метода коррекции ИЦН

Исходы беременностей	Метод коррекции ИЦН		
	Хирургическая коррекция ИЦН (n=6), % (абс.)	Коррекция ИЦН цервикальным перфорированным силиконовым пессарием (n=20), % (абс.)	Комбинированная коррекция ИЦН (n=4), % (абс.)
Срочные роды	50% (3)	85% (17)	75% (3)
Преждевременные роды	50% (3)	15% (3)	25% (1)

Наибольшая частота преждевременных родов выявлена в группе беременных при хирургическом методе коррекции ИЦН и составила 50 % (3 из 6 беременных), в группе пациенток при применении акушерского разгружающего пессария 15% (3 из 20), в группе беременных с сочетанной коррекцией ИЦН – 25% (1 из 4). Не выявлено статистически достоверных отличий по количеству преждевременных родов в исследуемых подгруппах ( $p > 0,05$ ).

Во всех трех группах были случаи родов через естественные родовые пути и путем кесарева сечения (таблица 9).

Таблица 9 – Частота оперативного родоразрешения беременных с ИЦН

Исходы беременностей	Метод коррекции ИЦН		
	Хирургическая коррекция ИЦН (n=6), % (абс.)	Коррекция ИЦН цервикальным перфорированным силиконовым пессарием (n=20), % (абс.)	Комбинированная коррекция ИЦН (n=4), % (абс.)
Роды через естественные родовые пути	50% (3)	85% (17)	50% (3)
Родоразрешение путем операции кесарево сечение	50% (3)	15% (3)	25% (1)

Не выявлено статистически достоверных отличий по способу родоразрешения в исследуемых подгруппах ( $p>0,05$ ).

Неонатальные показатели в анализируемых группах представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Перинатальные исходы беременностей для новорожденного в зависимости от метода коррекции ИЦН

Исходы беременностей	Метод коррекции ИЦН		
	Хирургическая коррекция ИЦН (n=6), % (абс.)	Коррекция ИЦН цервикальным перфорированным силиконовым пессарием (n=20), % (абс.)	Комбинированная коррекция ИЦН (n=4), % (абс.)
Всего родилось детей	6	20	4
Дети, выписанные домой на 5 сутки после родов	50% (3)	85% (17)	75% (3)
Дети, переведенные в ОИТР или на второй этап выхаживания	50% (3)	15% (3)	25% (1)

В результате 7 преждевременных родов в основной группе исследования родились 23% (7) недоношенных детей. Масса тела Me ( $Q_{25}-Q_{75}$ ) недоношенных новорожденных составила 1615,0 (1505,0-1760,0) г. Двум новорожденным потребовалось проведение реанимационных мероприятий и лечение в условиях ОИТРН с дальнейшей реабилитацией и переводом на 2 этап выхаживания. После родов 5 недоношенных новорожденных были переведены на 2 этап выхаживания.

В основной группе родилось 77% (23) доношенных новорожденных, показатели физического развития которых не имели статистически значимых отличий от новорожденных от пациентов из группы контроля ( $p>0,05$ ).

### Заключение.

1. Диагноз ИЦН выставлялся на основании комплексного обследования, учитывались анамнез пациенток, клиническая оценка состояния шейки матки по шкале Штембера, данные трансвагинального ультразвукового морфометрического исследования и компрессионной эластографии шейки матки.

2. Длина сомкнутой части шейки матки в основной группе была достоверно меньше, чем в контрольной ( $p<0,05$ ), и составила соответственно  $19,9\pm 0,55$  мм и  $33,4\pm 0,83$  мм. Диаметр внутреннего зева в основной группе составил  $6,2\pm 0,18$  мм, в контрольной группе у всех исследуемых был сомкнут.

3. В основной группе средний индекс эластографии для всех исследуемых областей шейки матки был достоверно выше по сравнению с контрольной группой ( $p<0,05$ ).

4. Были выявлены статистически значимые различия по срокам коррекции ИЦН в исследуемых группах ( $p=0,006$   $N=19,5$ ).

5. В исследуемых подгруппах не было выявлено статистически значимых отличий по наличию осложнений беременности, родов и перинатальных исходов в зависимости от вида коррекции ИЦН.

### Литература

1. Сидельникова, В.М. Невынашивание беременности: Руководство для практикующих врачей / В.М. Сидельникова, Г.Т. Сухих. – М.: Изд-во Медицинское информационное агентство, 2010. – 534 с.

2. History- or ultrasound-based cerclage placement and adverse perinatal outcomes. / J.A. Brown [et al.] // The Journal Of Reproductive Medicine. – 2011. – Vol. 56 (9-10). – P. 385–92.

3. Современные подходы к коррекции истмико–цервикальной недостаточности / А.В. Степанян [и др.] – Тезисы VI Междисциплинарной конференции по акуш., перинат., неонатол. – СПб., 2011. – С.112-113.

4. Elastography in predicting preterm delivery in asymptomatic, low-risk women: a prospective observational study / S. Wozniak [et al.] // BMC Pregnancy And Childbirth. – 2014. – Vol. 14 (1). – P. 238.

## MODERN APPROACHES TO DIAGNOSING AND TREATING OF CERVICAL INCOMPETENS

**Sushkova O.S., Kurlovich I.V., Semenchuk V.L., Yeshenko A.V., Viktor S.A.**

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

**Summary.** The article is devoted to modern possibilities in the diagnosis of cervical incompetence, predicting the course and outcome of pregnancy with cervical incompetence. The diagnosis of cervical incompetence was made on the basis of a comprehensive survey taking into account medical history of patients, clinical assessment of cervical status according to Shtember scale, data of transvaginal ultrasound morphometric studies and cervical compression elastography. The study showed that compression elastography is a promising additional method of ultrasound studies in the diagnosis of cervical incompetence which allows to evaluate the elastic-elastic properties of the cervix and predict the course and pregnancy outcome.

**Keywords:** miscarriage, cervical incompetence, cervix, ultrasound elastography, cerclage, pessary.

Поступила 30.09.2016 г.

## ПЕРИОПЕРАЦИОННОЕ ОБЕЗБОЛИВАНИЕ РОДИЛЬНИЦ АДЬЮВАНТНЫМ ВВЕДЕНИЕМ МОРФИНА ПРИ СПИНАЛЬНОЙ АНЕСТЕЗИИ

**<sup>1</sup>Жаворонок А.Н., <sup>1</sup>Ткачѳв А.В., <sup>2</sup>Дзядзько А.М.**

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

<sup>2</sup> ГУ «Республиканский научно-практический центр трансплантации органов и тканей», г. Минск, Республика Беларусь

**Резюме.** В настоящее время спинальная анестезия является основным методом обезболивания при оперативном родоразрешении. Для повышения эффективности методики и снижения частоты интраоперационных осложнений, связанных с нежелательными эффектами спинального блока, вызываемого местными анестетиками, было предложено использовать в качестве адьювантов наркотические анальгетики.

Разработка оптимальной дозы в 100 мкг морфина позволяет снизить количество побочных эффектов (кожный зуд, тошнота, рвота), при сохранении эффективности послеоперационной аналгезии, не оказывая отрицательного влияния новорождённого, тем самым, повышая безопасность методики.

**Ключевые слова:** спинальная анестезия, морфин, побочные эффекты, аналгезия.

**Введение.** Наибольшее распространение в клинической практике получили морфин, а также фентанил и суфентанил, которые уже более 20 лет используются с этой целью. В зависимости от целей, достигаемых при анестезии и продолжительности оперативного вмешательства можно выбирать различные лекарственные средства из группы опиоидов, а также использовать их комбинации. Так, в акушерской практике для интраоперационной аналгезии наиболее применим фентанил и суфентанил, а в послеоперационном периоде – морфин. Помимо улучшения качества спинальной анестезии (СА), было подтверждено, что интратекальное введение 0,1-0,3 мг морфина обеспечивает мощную и продолжительную аналгезию в послеоперационном периоде [5,10,13]. Однако, при этом, могут возникать известные дозозависимые эффекты [1] кожный зуд, тошнота и рвота. Появление такого рода побочных эффектов скрадывает позитивные и пациенты выражают неполную степень удовлетворенности характером послеоперационного обезболивания [2]. Увеличение дозы морфина, как правило, увеличивает частоту и тяжесть опиоидиндуцируемых побочных эффектов, при этом, не всегда повышая эффективность аналгезии [3-5].

Комфортное состояние матери во время операции и хороший уровень аналгезии в послеоперационном периоде добавляет популярности методике спинальной анестезии, при условии, что метод имеет приемлемый профиль побочных эффектов.

Впервые клиническое исследование по интратекальному применению морфина было опубликовано в 1979 году [6]. С конца 20-го столетия интратекальное введение морфина широко используется в анестезиологической практике большинства стран Западной Европы и США в различных областях клинической анестезиологии, включая акушерство, в программах лечения острой и хронической боли. Морфин является наиболее изученным и широко применяемым опиоидом для интратекального введения наряду с фентанилом и суфентанилом. Его основным преимуществом является гарантированная продолжительная аналгезия (до 24 часов) после однократного введения, а также отсутствие зависимости уровня интратекального введения от области операции вследствие его гидрофильности, дозозависимый характер осложнений и побочных эффектов [1-5, 8, 9, 11, 12].

Официальное применение морфина интратекально в РБ было невозможно в виду отсутствия допуска к такому пути введения в аннотации на препарат. Кроме этого, не было подтверждения, что субстанция химически чистая и не содержит консервантов, безопасна и аналогична той, что используются в анестезиологической практике большинства стран Западной Европы и США.

Для разрешения спорных вопросов обратились на предприятие РУП «Белмедпрепараты» с инициативой разработки отечественной формы морфина для нейроаксиального введения. Для этого, специалистами предприятия по изучению и оценке физико-химического состава субстанции проведены

исследования, с целью дать заключение о возможности её использования в качестве нейроаксиально анальгетика в анестезиологической практике и для лечения болевых синдромов. Изучалась химическая чистота, наличие примесей, стабильность раствора при хранении, стерильность раствора в отсутствие консервантов, как обязательного условия.

Решение о проведении данной работы принимала комиссия Минздрава, под руководством заместителя министра здравоохранения РБ – начальника департамента фармацевтической промышленности. В комиссию были включены врачи-анестезиологи, клинические фармакологи, специалисты Центра экспертиз и испытаний в здравоохранении, специалисты предприятия РУП «Белмедпрепараты».

Эффективность и безопасность нейроаксиального применения морфина гидрохлорида 1% – 1 мл производства РУП «Белмедпрепараты» была основана на многолетнем опыте его использования для грудной эпидуральной анальгезии в лечебных учреждениях республики. По предложению практических врачей было принято решение о выпуске специальной формы морфина гидрохлорида – для нейроаксиального применения, которая получила название Морфин-Спинал. Также были внесены соответствующие изменения в существующую инструкцию по применению лекарственного средства Морфин-гидрохлорид 1% 1 мл, и разработана инструкция на Морфин-Спинал.



Таким образом, с 2014 анестезиологи Республики Беларусь имеют в своем распоряжении новую форму лекарственного средства – морфин-спинал (раствор для интратекального и эпидурального введения 1 мг/мл в ампулах 1мл в контурной ячейковой упаковке №5х1, №5х2; раствор для интратекального и эпидурального введения 1 мг/мл в ампулах 2 мл в контурной ячейковой упаковке №5х1, №5х2).

*Цель исследования:* оценить эффективность и безопасность применения морфин-спинал, а также частоту и выраженность побочных эффектов связанных с

его интратекальным введением в различных дозировках для анальгезии после операции кесарева сечения.

**Материалы и методы исследования.** После получения письменного согласия, 100 беременным с физическим статусом по ASA и AAA 1–2 назначалась спинальная анестезия в плановом порядке. После катетеризации периферической вены, начала инфузии раствора NaCl 0,9% и стандартной хирургической обработки места пункции иглой типа Pencil Point 25G и выше в промежутке L3–4 или L2–3 пунктировали субарахноидальное пространство, затем вводили морфин и гипербарический бупивакаин с суфентанилом. Пациенты случайным образом были распределены на две группы (по 50 пациентов в каждой):

В первую группу (n=50) вошли беременные, которым была проведена спинальная анестезия с введением 100 мкг морфина и сочетанием местного анестетика с суфентанилом.

Во вторую группу (n=50) вошли беременные, которым была проведена спинальная анестезия с введением 200 мкг морфина и сочетанием местного анестетика с суфентанилом.

За 30–40 минут до оперативного родоразрешения назначалась премедикация атропин 0,1%–0,5 в/мыш.

После постановки периферического катетера и начала инфузии кристаллоидов проводили люмбальную пункцию в положении сидя на уровне L3–L4 и L2–L3 срединным доступом, иглой типа Pencil-Point размером 25–27G. После появления ликвора в павильоне иглы введение лекарственных средств в первой группе осуществлялось в два приема: сначала вводилось 100 мкг морфина, затем через 30 секунд гипербарический раствор маркаина 0,5% 2,0–2,5 мл в сочетании с 5 мкг суфентанила. Во второй группе сначала вводилось 200 мкг морфина, затем через 30 секунд вводился гипербарический раствор маркаина 0,5% 2,0–2,5 мл в сочетании с 5 мкг суфентанила. Интраоперационно седация не проводилась.

Мониторинг: измерение НАД через 1 мин первые 20 мин, затем через 2,5 мин, SpO<sub>2</sub>, ЭКГ, ЧСС, проводится визуальное наблюдение за функцией внешнего дыхания, контролируется уровень сознания путем вербального контакта.

Пациентка переводилась в положение «лежа на спине» и после контроля уровня блока методом «булавочного укола» начиналась операция.

Гипотензия определялась как снижение систолического артериального давления на 20% от исходного и купировалась внутривенным введением фенилэфрина по 100 мкг.

Уровень сенсорной блокады определялся методом «булавочного укола», уровень симпатической – холодовой пробой. При рождении детей проводилась оценка их состояния по шкале Апгар на 1-й и 5-й минуте жизни и данным КОС. Для оценки болевого синдрома в постоперационном периоде применяли 10 бальную шкалу ВАШ (0 см – нет боли, и 10 см – невыносимая боль). Показатели болевой импульсации оценивались в покое, но через 8 часов после операции пациентам разрешалось сидеть и вставать с кровати. В случае развития болевого синдрома по ВАШ более 4 см назначались дополнительные анальгетики НПВС (диклофенак), в случаях, когда после введения НПВС наблюдалась недостаточная анальгезия планировалось системное введение опиоидов (промедол, морфин).

Побочные эффекты (кожный зуд, тошнота, рвота и депрессия дыхания) оценивались каждый час в течение первых 24 часов. Кожный зуд, тошнота и рвота оценивались как отсутствующие, легкой степени (присутствует, но не

нуждаются в медикаментозной коррекции) и тяжелой степени (требующей медикаментозной коррекции). Кожный зуд тяжелой степени, более двух эпизодов рвоты предполагалось планировалось назначением метоклопрамида 10 мг, дроперидола 1,25 и 0,65 мг (0,2-0,3 мл) и в случае не эффективности – купировать введением налоксона 0,2 мг и повторять в течение 24 часов при необходимости.

Частота дыхания менее 10 вдохов в минуту определялась как критическая, и предполагалось назначение налоксона 0,2 мг.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием лицензионного пакета программ «Статистика 6.1».

Сопоставимость групп определялась методами непараметрического дисперсионного анализа с использованием критерия Крускала-Уоллиса для нескольких независимых групп, сопоставимость групп по категориальным показателям определялась с помощью критерия хи-квадрат Пирсона.

Сравнительный анализ эффективности обезболивания проводился методами непараметрического дисперсионного анализа, используя критерий Манна-Уитни и критерий хи-квадрат Пирсона. Различия считались достоверными при уровне значимости 0,95.

**Результаты исследования и обсуждение.** Группы статистически не различались по росту, весу, возрасту и сроку гестации (таблица 1).

Таблица 1 – Общая характеристика изучаемых групп, Me (10%;90%), p – значение Крускала-Уоллиса

Признаки	Группы		
	1 гр. морфин 100 мкг (n=50)	2 гр. морфин 200 мкг (n=50)	p*
Возраст, лет	26 [20;29]	26 [22;32]	0,6
Рост, см	167,5 [162;178]	168,5 [161;174]	0,9
Масса тела, кг	72 [63;84]	73 [64;85]	0,8
Срок гестации, дни	278 [269;288]	279 [268;286]	0,4

\* – достоверные различия при  $p \leq 0,05$

Оценка болевого синдрома по ВАШ (среднее значение в течение 24 часов) и потребность в назначении дополнительных анальгетиков представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Среднесуточная оценка болевого синдрома по ВАШ,  $M \pm \sigma$ , p – значение Крускала-Уоллиса

	Среднесуточная оценка по ВАШ (см)	Дополнительное назначение НПВС (пациенты)
1-я группа (100 мкг морфин) (n=50)	0,25±0,28	25
2-я группа (200 мкг морфин) (n=50)	0,23±0,39	22
p*	0,2	

\* – достоверные различия при  $p \leq 0,05$

Во всех группах общий бал среднесуточного ВАШ был меньше чем 1 по 0–10 см шкале. Анализ показал, что не было статистически достоверной

разницы между группами в развитии болевого синдрома. В обеих группах пациентам потребовалось введения дополнительного анальгетика (в группе 1 – 25, в группе 2 – 22). Все пациенты с просьбой о назначении дополнительных анальгетиков получили НПВС, и не один пациент не отмечал недостаточную анальгезию. Ни в одной из групп не назначались опиоиды. Кроме того, в группе 1 (100 мкг морфин) 25 пациентов в течение суток (24 часа) не отмечали болевой синдром выше 4 баллов по ВАШ в покое и были переведены в отделение без дополнительного назначения НПВС, а в группе 2 (морфин 200 мкг) таких пациентов наблюдалось 28.

Сравнение полученных нами результатов с результатами литературных данных показывают, что интратекальное введение морфина повышает эффективность послеоперационной анальгезии. Мультиmodalный подход к контролю болевого синдрома с применением комбинации лекарственных средств, которые уменьшают боль, широко изложены в литературе. Боль после операции кесарево сечение имеет две составляющие: боль от хирургического нарушения целостности матки и боль, связанная с сокращением матки. Основной точкой приложения интратекально введенного морфина являются опиоидные рецепторы в желатинозной субстанции дорзальных рогов спинного мозга [7,8]. Целесообразным можно считать назначение НПВС (диклофенак) с целью усиления анальгетического эффекта морфина, так как диклофенак обладает как периферическим, так и центральным действием, ингибируя синтез простагландинов и неопиоидную супраспинальную синситизацию [8].

Ни у одного пациента в обеих группах не отмечалась депрессия дыхания, и, соответственно, ни одному пациенту не вводился налоксон. Это может связываться с использованием малых доз морфина введенного интратекально в популяции пациентов, которые имеют устойчивость к депрессивному эффекту опиоидов на дыхательный центр (молодых здоровых женщин с высоким уровнем эндорфина и прогестерона) [14], а также тот факт что пациенты не получали каких-либо дополнительных опиоидов в течение первых 24 часов.

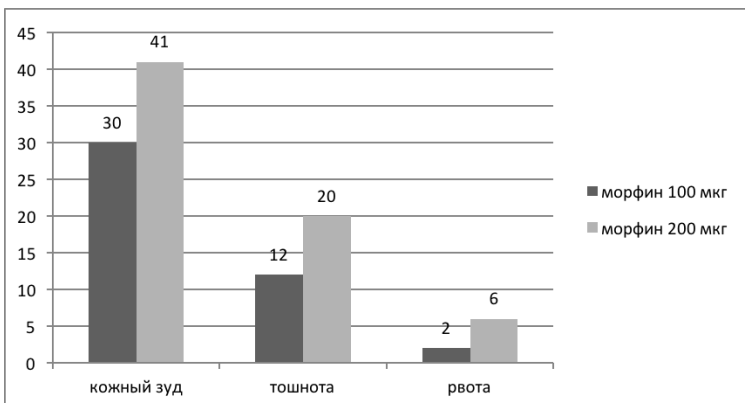
Значительно большее число случаев кожного зуда, тошноты и рвоты наблюдалось в группе 2 (200 мкг морфина), таблица 2, рисунок 1.

Таблица 3 – Побочные явления  $\chi^2$ , p

		Группа 1 (n=50)	Группа 2 (n=50)	p*
Кожный зуд	отсутствует	40% (20)	18% (9)	<0,0001
	легкой ст.	60% (30)	82% (41)	
	тяжелой ст.	0	0	
Тошнота	отсутствует	76% (38)	60% (30)	<0,0001
	легкой ст.	24% (12)	40% (20)	
	тяжелой ст.	0	0	

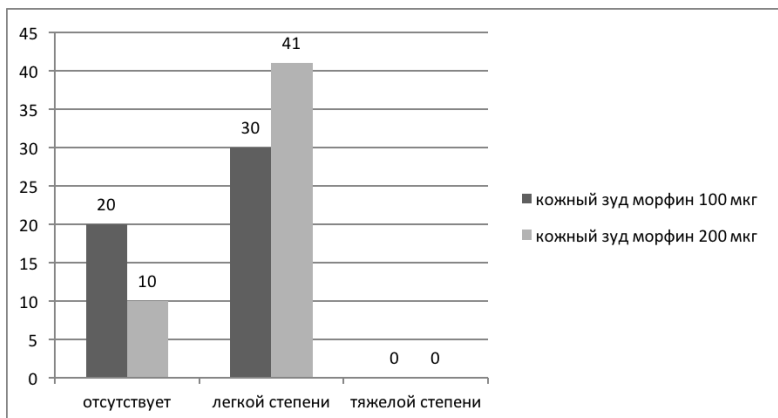
\* – достоверные различия при  $p \leq 0,05$



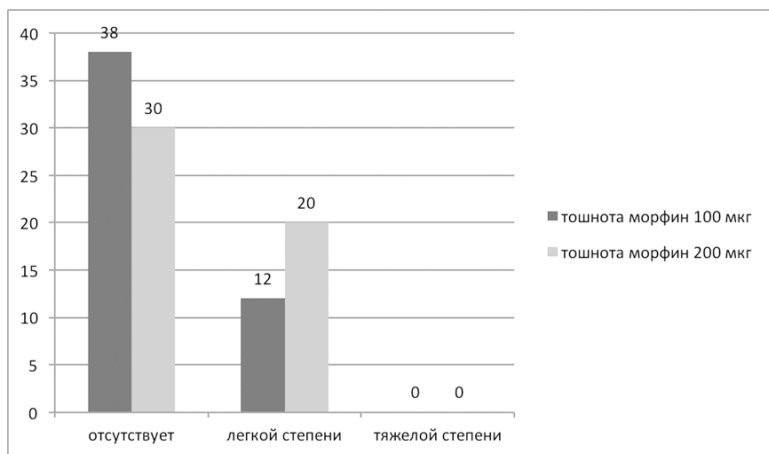


**Рисунок 1 – Сравнительная характеристика побочных явлений**

Сравнительный анализ побочных явлений (тошнота, рвота и кожный зуд) показал, что их количество в обеих группах статистически различимо ( $p < 0,0001$  и 2) (рисунок 2,3): кожный зуд у 30 пациентов в группе 1 и в группе 2 – 41 пациент, но ни в одном случае не потребовалось медикаментозной коррекции. Тошнота отмечалась в группе 1 в 12 случаях и в группе 2 в 20 случаях, однако во всех случаях рвота была однократной и не потребовала медикаментозной коррекции. Как видно из полученных данных, в группе 1 с использованием 100 мкг морфина отмечается снижение послеоперационной тошноты, рвоты и кожного зуда в сравнение с группой 2 – где интратекально вводилось 200 мкг морфина. Данные, полученные в нашем исследовании, согласуются с исследованиями Palmer et al [12], которые также обнаружили значительное увеличение числа тошноты и рвоты с увеличением дозы субарахноидально введенного морфина.



**Рисунок 2 – Степень выраженности кожного зуда**



**Рисунок 3 – Степень выраженности тошноты**

В обеих группах все дети родились живыми и в первой и второй группе все 100% детей имели оценку 8/9 баллов по шкале Апгар (таблица 4).

Таблица 4 – Оценка новорождённых по шкале Апгар в исследуемых группах, Ме (10%;90%), р-значение Крускала-Уоллиса

	1 гр. морфин 100 мкг (n=50)	2 гр. морфин 200 мкг (n=50)	р*
1-я мин	8 [8;8]	8 [8;8]	0,2
5-я мин	9 [8;9]	9 [8;9]	0,8

\* – достоверные различия при  $p \leq 0,05$

Применение интратекально морфина в обеих группах не оказывает отрицательного влияния новорождённого по данным оценок по шкале Апгар и первичного осмотра новорождённых.

**Выводы.** Разработка оптимальной дозы в 100 мкг морфина позволяет снизить количество побочных эффектов (кожный зуд, тошнота, рвота), при сохранении эффективности послеоперационной анальгезии, не оказывая отрицательного влияния новорождённого, тем самым, повышая безопасность методики.

#### Литература

1. Shnider SM, Levinson G. Anesthesia for obstetrics. 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1993:175-7.
2. Sinatra RS, Ayoub CM. Postoperative analgesia: epidural and spinal techniques. In: Chestnut DH, ed. Obstetric anesthesia: principles and practice. 2nd ed. St. Louis: Mosby, 1999: 536-42.
3. Uchiyama A, Ueyama H, Nakano S, et al. Low dose intrathecal morphine and pain relief following caesarean section. Int J Obstet Anesth 1994;3:87-91.
4. Palmer CM, Emerson S, Volgoropoulos D, Alves D. Dose-response relationship of intrathecal morphine for postcesarean analgesia. Anesthesiology 1999;90:437-44.

5. Cardoso MMSC, Carvalho JCA, Amaro AR, et al. Small doses of intrathecal morphine combined with systemic diclofenac for postoperative pain control after cesarean delivery. *Anesth Analg* 1998;86:538–41.
6. Wang JK, Nauss LA, Thomas JE. Pain relief by intrathecally applied morphine in man. *Anesthesiology* 1979;50:149-51.
7. *Protocoles d’anesthésie-reanimation, MAPAR, 11-eme edition, Paris, 2007, p.310, 314.*
8. Administration par voie epidurale ou intrathecale Site web de la Pharmacie des HUG (Hospitaux Universitaires de Geneve) – <http://pharmacie.hug-ge.ch>
9. ANSM Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (Национальное Агентство по безопасности медикаментов и медицинских препаратов. Рекомендации по надлежащему использованию. Июнь 2012, Франция) [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/5a95c32110305ef7b385d03e8bec3708.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5a95c32110305ef7b385d03e8bec3708.pdf)
10. Yaksh TL, Wilson PR, Kaiko RF, Inturrisi CE. Analgesia produced by a spinal action of morphine and effects upon parturition in the rat. *Anesthesiology* 1979;51:386-92.
11. Послеоперационная боль Под ред. М. Ферранте; перевод с англ. /М., 1998 стр.272 – 298; 501 – 502; 504 – 505; 534 – 536
12. Sun HL, Wu CC, Lin MS, et al. Combination of low-dose epidural morphine and intramuscular diclofenac sodium in post- cesarean analgesia. *Anesth Analg* 1992;75:64-8.
13. Palmer CM, Vagaropoulos D, Van Maren G, et al. What is the optimal dose of subarachnoid morphine for post cesarean analgesia? A dose response study [abstract]. *Anesthesiology* 1994;81:A1151.
14. Sinatra RS. Postoperative analgesia: epidural and spinal techniques. In: Chestnut DH, ed. *Obstetric anesthesia: principles and practice*. St. Louis, MO: Mosby, 1994:533.

## PERIOPERATIVE ANALGESIA OF PUERPERAS BY SPANAL ANAESTHESIA WITH MORPHINE ADJUVANT ADMINISTRATION

<sup>1</sup>Zhavaranak A.N., <sup>1</sup>Tkachou A.V., <sup>2</sup>Dzyadzko A.M.

<sup>1</sup>BelMAPE, г. Минск, <sup>2</sup>RSPC "Transplantation of organs and tissues"

**Summary.** Spinal anesthesia is the main method of analgesia during surgical delivery. To improve the efficiency techniques and reduce the frequency of intraoperative complications, we proposed to use as adjuvants narcotic analgesics.

Optimal dose morphine development of 100 mg to reduce the number of side effects (pruritus, nausea, vomiting), while maintaining the effectiveness of post-operative analgesia, without adversely affecting the newborn.

**Keywords:** spinal anesthesia, morphine, analgesia, side effects.

Поступила 28.09.2016 г.

## ОПЫТ ВЕДЕНИЯ БЕРЕННОСТИ И РОДОВ У ЖЕНЩИНЫ С ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПОЧКОЙ

Ткаченко О.В., Курлович И.В., Панкратова О.А., Римашевский В.В.,  
Белуга М.В.

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

**Резюме.** В ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» проведено углубленное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование 20 реципиенток почечного трансплантата во время беременности, накануне родоразрешения и в послеродовом

периоде. Беременность у пациенток данной категории связана с повышенной частотой акушерских и перинатальных осложнений, однако при их профилактике, своевременной диагностике и лечении вероятность благоприятного исхода для матери и плода значительно повышается, что открывает перспективы рождения здоровых детей у женщин с трансплантированной почкой, обеспечивающие сохранение здоровья и качества жизни таких пациенток.

**Ключевые слова:** трансплантация почки, беременность, иммуносупрессия, исходы, осложнения беременности.

**Введение.** В Беларуси значительное снижение репродуктивных потерь обусловлено укреплением материально-технической базы медицинских учреждений и усилением внимания к службам родовспоможения, медицинской генетики, планирования семьи, совершенствованием наблюдения за женщинами во время беременности, родов и в послеродовом периоде. В последние несколько десятилетий благодаря усовершенствованию хирургических методов лечения и проведению эффективной иммуносупрессивной терапии удалось достичь не только выживания, но и сохранения качества жизни у пациенток с пересаженной почкой. Одним из перспективных направлений уменьшения материнских и перинатальных потерь является разработка и внедрение научно-обоснованных технологий оказания медицинской помощи женщинам с трансплантированной почкой [1, 2].

Согласно литературным данным, ежегодно в мире выполняется более 25000 трансплантаций почки, среди которых более 30% у женщин детородного возраста. Возможность материнства и способность к рождению здоровых детей становятся важными составляющими успешной медицинской и социальной реабилитации реципиентов почечного трансплантата. По данным научной литературы у 5–12% пациенток детородного возраста с трансплантированной почкой наступает беременность и благоприятный исход имеют от 65 до 92% таких беременностей. При этом годовичная выживаемость трансплантата в ведущих мировых центрах достигает 80%, реципиентов – 93%. Однако беременность и роды у реципиенток почечного трансплантата сопряжены с более высоким риском осложнений для матери и плода, который возможно минимизировать путем разработки рациональной тактики ведения беременности у этой категории пациенток с соблюдением показаний для ее пролонгирования и тщательного клинико-лабораторного мониторинга [3–6]. Фертильность у женщин после пересадки почки восстанавливается практически всегда, в то же время вынашивание беременности происходит лишь в половине случаев. По зарубежным данным у женщин с трансплантированной почкой беременность заканчивается досрочным родоразрешением в 50–64% случаев. Различные осложнения беременности у данной группы пациенток наблюдаются в 44,4–60,5% случаев [7, 8]. В ходе исследований в 19–40% случаев были обнаружены инфекционные осложнения, связанные с иммуносупрессивной терапией (неспецифический бактериальный цервицит, бессимптомная бактериурия, плацентомегалия); у 4–50% – гестоз легкой степени [9]. Хроническая фетоплацентарная недостаточность (ФПН) и задержка внутриутробного роста плода формируется в 20–41% случаев. Отторжение трансплантата возникает в 15–18% случаев. Ухудшение функции трансплантированной почки при беременности встречается у 9–15% больных, к 6 месяцам после родов – у 20%, в течение двух лет после родов – у 26% пациенток. Анализ состояния здоровья

новорожденных показал, что врожденные пороки развития имеют место у 3–7% (расщелина губы и неба, пороки сердца, врожденный гидронефроз, вентральные грыжи, полидактилия, гипоплазия легких и др.) [10]. Существуют сообщения о неблагоприятных исходах для детей в отдаленном периоде – увеличение инфекционной заболеваемости и неврологических нарушений у детей, рожденных от матерей с пересаженной почкой.

По данным научной литературы удельный вес благоприятных исходов беременности у реципиенток почечного трансплантата с каждым годом увеличивается, чему способствует планирование беременности, тщательный клинико-лабораторный мониторинг в период гестации, проведение профилактики материнских и фетальных осложнений, трансплантационной нефропатии у пациенток данной категории. Кроме того большинство исследователей сходятся во мнении, что беременность не оказывает неблагоприятного влияния на долгосрочный прогноз выживаемости трансплантата. Все это еще раз подчеркивает возможность реализации репродуктивной функции у женщин с трансплантированной почкой.

*Цель исследования:* разработать комплексный метод медицинской профилактики и лечения осложнений беременности у женщин с трансплантированной почкой.

**Материалы и методы исследования.** Работа выполнялась на базе лаборатории акушерской и гинекологической патологии, отделения патологии беременных № 1, отделения экстрагенитальной патологии беременных, отделения интенсивной терапии и реанимации ГУ «РНПЦ «Мать и дитя». Проведено углубленное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование 20 реципиенток почечного трансплантата во время беременности, накануне родоразрешения и в послеродовом периоде, находившихся на стационарном лечении в ГУ «РНПЦ «Мать и дитя». Ретроспективный анализ историй родов пациенток с трансплантированной почкой выполнялся на основе изучения архивного материала ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» за период с 2004 по 2015 гг.

Использованы клинические, лабораторные, инструментальные и статистические методы исследования.

**Результаты исследования и обсуждение.** По данным ретроспективного анализа в ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» родоразрешено 20 беременных женщин с почечным трансплантатом. Средний возраст родоразрешенных женщин составил  $28,3 \pm 2,93$  лет, среди которых 73,3% были возрастом от 25 до 30 лет и 26,7% от 30 до 35 лет. По территориальной принадлежности 60% родоразрешенных женщин было из Минска и Минской области, 26,7% – из Гродненской и 13,3% из Могилевской области.

По причинам, вызвавшим терминальную стадию ХПН, повлекшую за собой трансплантацию почки, пациентки ретроспективной группы разделились на 3 подгруппы. У 70% (14) женщин причиной терминальной стадии почечной недостаточности стал хронический гломерулонефрит (ХГ), у 25% (5) – врожденные аномалии мочевых путей (ВАМП) и у 5% (1) – хронический пиелонефрит. По длительности стажа почечного трансплантата у 47% (7) женщин беременность наступила в срок менее 3 лет после трансплантации, у 40% (6) – в промежуток от 3 до 5 лет, и у 13% (2) женщин стаж почечного трансплантата составил более 5 лет, что было прогностически наиболее неблагоприятным,

т.к. нарушение функции трансплантата наиболее часто встречалось именно у этих пациенток. Удельный вес нарушения функции графта составил 27% (4), среди причин его вызвавших первое место занимает дисфункция трансплантата – 13% (2), далее идет возвратный нефрит – 7% (1) и признаки начинающегося гломерулосклероза 7% (1).

Кроме нарушений функции трансплантата у беременных с трансплантированной почкой наблюдались такие осложнения, как вторичная анемия разной степени тяжести и кольпит у 100% пациенток, ФПН – у 47% (7) пациенток, синдром задержки развития плода (СЗРП) 1 степени – у 33% (5), сочетанный гестоз – у 13% (2) пациенток. У женщин с трансплантированной почкой наблюдалась следующая экстрагенитальная патология: хронический тонзиллит – в 40% (8) случаев, симптоматическая артериальная гипертензия (САГ) – в 35% (7), заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – в 30% (6), малые аномалии сердца (МАС) – в 25% (5), узловый зоб – в 15% (3), и гипопаратиреоз – в 10% (2) случаев. У 30% (6) пациенток ретроспективной группы встречались трансплантат-ассоциированные инфекции, среди которых хронический вирусный гепатит С, цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ), вирус Эбштейна-Барр.

В таблице 1 отражены изменения уровня мочевины, креатинина, клиренса креатинина в зависимости от срока гестации.

Таблица 1 – Изменения основных лабораторных показателей у беременных с трансплантированной почкой в зависимости от срока беременности

Срок беременности, нед.	Мочевина, мкмоль/л (M±σ)	Креатинин, мкмоль/л (M±σ)	Клиренс креатинина, мл/мин (M±σ)
До 20 нед.	7,1±1,01	107,5±17,62	51,9±12,88
21-22 нед.	7,2±1,97	99,9±18,76	56,8±13,12
28-29 нед.	7,8±1,7	113,7±20,9	66,9±18,12
30-37 нед.	10,4±4,79	144,9±53,43	50±11,28

Отмечалось незначительное повышение уровня мочевины (на 0,7 мкмоль/л) у пациенток с трансплантированной почкой от начала беременности до 30 недель и более быстрое повышение на 2,6 мкмоль/л в промежуток времени с 30 по 37 неделю. Уровень креатинина у беременных с почечным трансплантатом снижался от начала беременности до 21-22 недель (на 7,6 мкмоль/л), затем начинал расти, и достигал максимума к 37 неделям – сроку родоразрешения. Изменения уровня клиренса креатинина представлены следующими характеристиками: равномерный рост от начала беременности до срока 30 недель и резкое снижение, ниже уровня 1-го триместра с 30 по 37 неделю – срок родоразрешения. Эти данные характеризуют снижение функции трансплантата в третьем триместре беременности в связи с возросшей нагрузкой на трансплантированную почку, что может являться точкой приложения при разработке метода медицинской профилактики и лечения осложнений беременности у женщин с трансплантированной почкой.

В таблице 2 представлены некоторые ультразвуковые (УЗ) характеристики особенностей течения беременности у пациенток с трансплантированной почкой.

Таблица 2 – Некоторые ультразвуковые параметры течения беременности у пациенток с трансплантированной почкой в зависимости от срока гестации

Ультразвуковые параметры	21–22 нед.	28–29 нед.	30–37 нед.
Толщина плаценты, мм (M±σ)	21,0±2,55	27,6±1,55	34,4±2,9
ИАЖ, мм (M±σ)	142±26,8	137,8±21,77	162,9±34,63
Многоводие, % (n)	–	6,7% (1)	20% (3)
Маловодие, % (n)	13,3% (2)	–	6,7% (1)

Согласно полученным данным, у женщин ретроспективной группы толщина плаценты и индекс амниотической жидкости (ИАЖ) равномерно увеличиваются в течение всей беременности, что соответствует норме, несмотря на проведение цитостатической терапии. Многоводие в 28-29 недель было выявлено в 6,7% (1) случаев, а к 37 неделям – наблюдалось у 20% (3) беременных с трансплантированной почкой. Маловодие к 37 неделям развилось только у 1 пациентки (6,7%) ретроспективной группы. При этом по данным гистологического исследования последа зрелая плацента выявлялась в 80% (12) случаев, признаки воспалительных изменений наблюдались в 13% (2) случаев и компенсаторный ангиоматоз – в 7% (1) случаев исходов беременности у женщин с трансплантированной почкой.

Продолжительность гестации у пациенток с трансплантированной почкой составила 256,1±12,96 дней. При этом 50% (5) женщин было родоразрешено в сроке 38 недель, 17% (3) – в 36 недель, 8% (1) – в 34 и 8% (1) в 29 недель беременности. Таким образом, 67% (8) беременных женщин с почечным трансплантатом были родоразрешены в сроке доношенного плода – 37 и более недель.

Средние показатели массы тела новорожденных составили 2647,7±424,38 г, среди которых 46% (7) новорожденных были массой от 2500 до 3000 г, 27% (4) – от 2000 до 2500г, 20% (3) – более 3000 г, 7% (1) – менее 1000 г. Средние показатели длины тела составили 48,7±1,76 см, оценки по Апгар 7,7± 0,45 балла. Среди новорожденных маловесными к сроку гестации были 33% (5) детей. Среди осложнений у новорожденных наиболее часто встречались открытое овальное окно – в 20% (3) случаев, респираторный дистресс-синдром – в 13% (2) случаев и врожденная пневмония в 13% (2) случаев, гипоспадия в 7% (1) случаев.

После выписки 27% (4) новорожденных были выписаны домой, 60% (9) – переведены на второй этап выхаживания и 13% (2) – в отделение анестезиологии и реанимации с палатами интенсивной терапии новорожденных (ОАР с ПИТН).

#### **Заключение.**

1. Удельный вес благоприятных исходов беременности у женщин с трансплантированной почкой составил 75% (15), в 15% (5) случаев было выполнено прерывание беременности по медицинским показаниям.

2. По причинам, вызвавшим терминальную стадию ХПН, повлекшую за собой трансплантацию почки, пациентки разделились на 3 подгруппы. У 70% (14) женщин причинной терминальной стадии почечной недостаточности стал хронический гломерулонефрит, у 25% (5) – ВМП и у 5% (1) – хронический пиелонефрит.

3. У беременных с трансплантированной почкой наблюдались такие осложнения гестации, как вторичная анемия разной степени тяжести и кольпит у

100% пациенток, ФПН – у 47% (7) пациенток, СЗРП 1 степени – у 33% (5), сочетанный гестоз – у 13% (2) пациенток.

4. У пациенток с трансплантированной почкой отмечены следующие изменения уровня клиренса креатинина: равномерный рост от начала беременности до срока 30 недель и резкое снижение, ниже уровня 1-го триместра с 30 по 37 неделю.

5. Средний срок родоразрешения пациенток с трансплантированной почкой составил  $256,1 \pm 12,96$  дней, при этом, 50% женщин было родоразрешено в сроке 38 недель.

6. Средние показатели массы тела новорожденных составили  $2647,7 \pm 424,38$  г, среди которых 46% (7) новорожденных были массой от 2500 до 3000 г, 27% (4) – от 2000 до 2500г, 20% (3) – более 3000 г, 7% (1) – менее 1000 г. Средние показатели длины тела составили  $48,7 \pm 1,76$  см, оценки по Апгар  $7,7 \pm 0,45$  балла.

7. После выписки 27% (4) новорожденных были выписаны домой, 60% (9) – переведены на второй этап выхаживания и 13% (2) – в ОАР с ПИТН.

### **Литература**

1. Харкевич, О.Н. Опыт ведения беременности и родоразрешения при тяжелом сахарном диабете 1 типа и трансплантированной почке / Харкевич О.Н., Панкратова О.А., Латникова Е.А., Скрипленок Т.Н., Римашевский В.В. Медицинский журнал. 2009. № 4 (30). С. 145-146.

2. Барсуков, А.Н. Беременность и роды при трансплантированной почке/А. Н. Барсуков и др.//Здравоохранение. 2009. № 3. С. 61-63.

3. Давыдова В.И., Медведь Ю.В. Беременность и роды у женщин с трансплантированной почкой // Жіночий лікар 2011. №3. С.9-11.

4. Мурашко Л.Е., Кандидова И.Е., Сухих Г.Т. Заболевания почек у беременных и беременность после трансплантации почки. М.: Авторская Академия, 2012. 202 с.

5. Deshpande N.A. et al. Pregnancies outcomes in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis // Am. J. Transplant. 2011. No.11. P.2388-2404.

6. Fitzpatrick A., Mohammadi F., Jesudason S. Managing pregnancy in chronic kidney disease: improving outcomes for mother and baby // Int. J. Womens Health. 2016. V.14, No.8 P.273-285.

7. Rao S., Ghanta M., Moritz M.J. et al. Long-term functional recovery, quality of life, and pregnancy after solid organ transplantation // Med. Clin. North. Am. 2016. V.100, No.3 P.613-629.

8. El Houssni S., Sabri S., Benamar L. et al. Pregnancy after renal transplantation: Effects on mother, child, and renal graft function // Saudi J. Kidney Dis. Transpl. 2016. V.27, No.2 P.227-232.

9. Mak R.H., Hoffman H.M. Transplantation: Outcomes of prenatal immunosuppression // Nat. Rev. Nephrol. 2015. V.11, No.7 P.390-391.

10. Akturk S., Celebi Z.K., Erdogmus S. et al. Pregnancy after kidney transplantation: outcomes, tacrolimus doses, and trough levels // Transplant. Proc. 2015 V.47, No.5 P.1442-1444.

## **PREGNANCY IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS**

**Tkachenko O.V., Kurlovich I.V., Pankratova O. A., Rimashevski V.V.,  
Beluga M.V.**

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

**Summary.** Pregnancy in women with transplanted kidney is associated with an increased incidence of obstetric and perinatal complications, but the probability of a



favorable outcome for the mother and the fetus is high. The article presents data on the pregnancy planning after kidney transplantation, an immunosuppression during gestational period, the nature and frequency of pregnancy complications, their prophylaxis and treatment.

**Keywords:** kidney transplantation, pregnancy, immunosuppression, outcomes, pregnancy complications.

Поступила 27.09.2016 г.

## **РАК ШЕЙКИ МАТКИ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С БЕРЕМЕННОСТЬЮ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

**Ширинялиев Н. М., Андреева Н. Л.**

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

**Резюме.** Проведен литературный обзор научных статей, касающихся диагностированного рака шейки матки у беременных, проанализированы основные положения ведения беременности при онкологической патологии шейки матки и существующих методов диагностики и родоразрешения беременных при раке шейки матки.

**Ключевые слова:** беременность, вирус папилломы человека, злокачественные заболевания шейки матки.

**Введение.** В Беларуси смертность от злокачественных новообразований среди всех причин смерти занимает второе ранговое место, что негативно сказывается на средней продолжительности жизни в стране и размерах потерь среди населения, особенно в трудоспособном возрасте, а также наносит значительный экономический ущерб [1, 2].

В настоящее время рак шейки матки (РШМ) в большинстве стран мира продолжает оставаться наиболее часто встречающейся злокачественной опухолью среди женского населения. Каждый год впервые выявляются более 400 тыс. больных женщин по всему миру, из которых чуть менее половины умирают в течение первого года после постановки диагноза из-за поздней диагностики и высоким удельным весом (более 48%) больных с неблагоприятным прогнозом – II–IV стадии. РШМ в совокупности составляет 15,8% и занимает 2-е место среди всех злокачественных новообразований у женщин [4, 7]. Пятилетняя выживаемость при I стадии РШМ равна 88,8%, а при IV – только 7,8% [16].

Эпидемиологические данные об уровнях заболеваемости инвазивным РШМ показывают существенные различия по странам: от 4 на 100000 в Швейцарии и до 21 на 100000 в Литве. В Беларуси и странах СНГ уровни заболеваемости находятся в пределах 12-15 на 100000 женского населения, приведенного по возрастной структуре к мировому стандарту – World [3]. Во многих европейских странах эти показатели в два раза ниже. В странах Северной Америки также наблюдаются преимущественно низкие показатели заболеваемости [2]. Таким образом, Беларусь входит в группу стран с высоким уровнем заболеваемости РШМ. Также в эту группу входят Польша, страны Балтии, Украина и Россия.

По данным Сlobocan 2008 и данным Белорусского канцеррегистра отношение смертности к заболеваемости в Беларуси одно из самых высоких. В Беларуси в 2011 году в структуре всех злокачественных новообразований женского населения, доля пациенток в РШМ составила 4,3 %, а с учетом рака in situ – 8,9 % [18].

В литературных источниках имеются данные, что наиболее уязвимым в отношении заболеваемости РШМ является возраст репродуктивного периода, когда рак шейки матки становится основной ведущей локализацией среди остальных злокачественных новообразований и в среднем по диапазону составляет период с 25 по 44 года [4]. Однако имеются случаи как более раннего, так и более позднего начала заболевания.

Каждый год регистрируется свыше 500 тысяч первичных случаев заболевания РШМ по всему миру и около 270 тысяч женщин умирает от данного заболевания. Так в США было зарегистрировано 11 069 новых больных РШМ и констатировано 3869 смертей от последствий РШМ за 2008 календарный год. Данные показатели считаются сравнительно низкими можно объяснить ультрасовременной скрининговой системой для ранней диагностики в США, для которой используются мазки по методу Papanicolaou (PAP).

В настоящее время участились случаи регистрации заболевания у первородящих и случаи выявления инвазивного РШМ во время желанной беременности, когда больные настаивают на сохранении плода, несмотря на риски прогрессирования заболевания. Учитывая малую медицинскую просвещенность среди населения об онкологических заболеваниях, а также малой онконастороженностью среди врачей нередки случаи выявления РШМ у больной уже во время беременности [22].

Выявление у беременной женщины злокачественной опухоли ставит пациентку перед трудным выбором сохранения беременности. Такая ситуация создает множество психологических и этических проблем, которые должен помочь разрешить опытный врач. Что рекомендовать пациентке? Как вести ее беременность? Какой способ родоразрешения предпочтительнее? Важно понимать, что прогноз при начальных формах РШМ у небеременных женщин и во время беременности практически не отличается. Предсказать биологическое поведение опухоли шейки матки во время беременности крайне трудно [14]. Выбор лечебной тактики зависит не только от стадии заболевания и срока беременности, но и решения самой больной в отношении беременности и метода лечения, поскольку сохранение фертильности на фоне лечения РШМ подвергается большой угрозе [14].

Таким образом, проблема РШМ при беременности представляет собой весьма актуальную и спорную тему, поскольку порождает не только клинические трудноразрешимые вопросы, но и вопросы этики и деонтологии.

#### **РШМ в акушерско–гинекологической практике**

В практике врача акушера–гинеколога онкологическая настороженность способствует скорейшему выявлению заболевания [21]. Сегодня мы можем отметить, что зачастую причинами запущенности РШМ беременных являются отсутствие необходимого цитологического исследования во время постановки на диспансерный учет женщины, повсеместно встречается, что при наличии у женщин кровянистых выделений из влагалища врачи не осматривают шейку матки на наличие эрозий, и не берут мазки для проведения цитологического

исследование [19]. Неопытные врачи неправильно интерпретируют клинические проявления РШМ у женщин на фоне беременности. Встречается и страх при проведении биопсии эрозированной влагалищной части шейки матки при беременности, аргументируется это тем, что можно вызвать кровотечение, выкидыш и т.д. [21].

Тенденция к увеличению числа неопластических процессов в слизистой шейки матки можно объяснить расширением распространенности ВПЧ, а также процессом клинической активацией герпетической и цитомегаловирусной инфекцией во время беременности. Информационный бюллетень ВОЗ 1996 года официально подтвердил, что причиной возникновения рака шейки матки является вирус папилломы человека [11]. Как известно, инфицированность ВПЧ человека увеличивает риск развития диспластических процессов шейки матки в 10 раз. У беременных ВПЧ лабораторно выявляется в 10 раз чаще, чем у небеременных. Повышенная чувствительность эпителия шейки матки к ВПЧ во время беременности связана как с гормональной перестройкой, возрастающим влиянием эстрогенов и прогестерона, которые увеличивают экспрессию вируса папилломы человека 16 типа в цервикальном эпителии [8].

Установлено, что необходимое условие для возникновения предраковых изменений в шейке матки – это наличие определенных вирусов папилломы человека (ВПЧ), последующая интеграция которых может привести к развитию рака. Приблизительно от 9 до 13% населения всего мира (около 630 млн человек) являются носителями ВПЧ-инфекции, причем оценка степени инфицирования варьирует в зависимости от страны проживания пациентки [7].

Следует отметить, что иногда изменения слизистой оболочки шейки матки трактуются неверно, женщине сообщается неверный диагноз, тем самым нарушаются деонтологические нормы врачебного поведения. Только опытный врач может дифференцировать эти изменения с эрозированным эпителием. Фактически, физиологические изменения регрессируют в течение 2-4 месяцев после родов [6].

### **Ассоциация с беременностью**

В настоящее время при постановке на учет по беременности каждая женщина проходит цитологическое исследование под контролем кольпоскопии. Онкологическая настороженность весьма высока при обследовании беременных пациенток, поскольку на сегодняшний день РШМ чаще других онкологических заболеваний диагностируется специалистами во время беременности. По данным литературных источников на 10000 беременных приходится 1–15 случаев заболевания, а также 1-3 случая на 2500 родов [6, 28]. Согласно данным Европейское общество медицинской онкологии (ESMO) приводит данные, по которым карциному шейки матки выявляют у 0,05 % беременных [3]. РШМ, обнаруженный в первые 6 месяцев после аборта, а также в период с 12 по 18 месяц после родов, врачи относят к злокачественным новообразованиям, ассоциированным с периодом беременности, ввиду того, что как клинические, так и морфологические признаки опухолевого роста присутствуют ещё до родоразрешения или аборта. Важно, что в группе пациенток до 29 лет среднегодовой темп прироста частоты РШМ составляет 2,1% [12]. Сочетание беременности и рака шейки матки является весьма распространенным, встречаемость почти 45%. В структуре причин смерти женщин моложе 30 лет рак шейки матки составляет 8,5% [21].

Эпидемиологические сведения о сочетании различных видов онкологических заболеваний и беременности демонстрируют, что заболеваемость генитальным раком в период беременности относительно невысока и составляет порядка от 0,02 до 0,1% от общего числа злокачественных новообразований [15]. Данные собранные Американской коллегии акушеров и гинекологов (ACOG) свидетельствуют о ежегодном осложнении онкологическими заболеваниями порядка 3500 беременностей. При этом имеется тенденция возрастания подобных случаев, учитывая ежегодный рост числа беременностей [16]. Данные, которые представляют отечественные ученые [4, 18], свидетельствуют о том, что беременность может стимулировать рост и способствовать развитию опухолей. Некоторые исследователи связывают это с подавленным клеточным иммунитетом, а другие с возможной стимуляцией опухоли благодаря воздействию женских гормонов и фетоплацентарного комплекса. Однако в ряде научных работах [6] обнаруживаются данные о том, что беременность может даже не ухудшать, а в некоторых случаях улучшать результаты проведенного лечения, а вместе с ним прогноз для пациентки. Эти предположения отчетливо прослеживаются в структуре РШМ при беременности. По данным цитологического скрининга, проведенного у беременных женщин, около 70% больных РШМ представлено начальными стадиями не более Ia, а это определяет позитивный прогноз для пациенток [22].

Определенные риски для беременных и плода связаны с диагностическими и лечебными манипуляциями на фоне РШМ. Важно понимать, что плода прогноз более благоприятен при выявлении опухоли в III триместре, а для матери в I триместре [2].

У беременных с выявленной патологией в мазке по Папаниколу диагноз может быть установлен с помощью кольпоскопии и биопсии, проводимой тщательно под кольпоскопическим контролем. Проведение эндоцервикального кюретажа при беременности противопоказано [4].

В работе N.A. Pavlidis приводится статистика, что рак шейки матки не оказывает негативного влияния на беременность. Несколько ретроспективных исследований показали отсутствие разницы в степени дифференцировки опухоли или 5-летней выживаемости беременных и небеременных пациенток.

Кесарево сечение может быть предпочтительнее вследствие возможности избежать имплантационные метастазы в область промежности.

#### **Мировой опыт наблюдения беременных женщин с раком шейки матки.**

#### **Сложности определения тактики ведения беременности в зависимости от сроков гестации**

Цервикальные интраэпителиальные неоплазии, к которым относят РШМ, разной степени имеет около 1% беременных женщин, а аномальные результаты мазков обнаруживают у 5% беременных [9]. Особенно остро ситуация складывается при обнаружении неоплазии в первом триместре гестации, так как в случае доношивания впереди долгий период ожидания при невозможности исключить инвазивный процесс и неопределенные риски прогрессирования заболевания, а прерывание беременности в России – ordinarily выполняемое по желанию женщины законодательно разрешенное вмешательство. При ранних формах заболевания визуальные признаки опухоли отсутствуют, неопластический процесс чаще всего обнаруживают по результатам цитологического исследования мазков, взятых при первом обращении пациентки

для постановки на учет с желанной беременностью. В этой ситуации женщине предстоит принимать решение о судьбе будущего ребенка, способное повлиять на ее личную судьбу и судьбу семьи.

В России большинство врачей предлагает прервать беременность не только при РШМ и других формах цервикальных интраэпителиальных неоплазий, но и при аномалиях в мазках любой степени, а тем более при HSIL(+), соответствующих тяжелым повреждениям с подозрением на РШМ [8]. Такие установки не согласуются с мировыми рекомендациями, ориентированными на сохранение беременности как при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях, так и при микроинвазивном РШМ. В российской печати есть единичные сообщения о благополучном ведении до родов малого количества беременных больных преинвазивным раком. Прогрессия до инвазивного рака занимает восемь-десять и более лет от момента инфицирования ВПЧ ВКР и возникает не более чем у 50% больных РШМ [19]. Столь длительный период развития и необязательность инвазии обнадеживают в отношении благоприятного исхода при доношении беременности. К тому же сочетание РШМ и беременности встречается значительно чаще, чем удается выявить в связи с недостаточной чувствительностью цитологических исследований. Дети благополучно рождаются у больных после полного периода гестации при неведении в отношении скрыто текущего заболевания. Учитывая неопровержимые факты выявления инвазивного РШМ IB–IV стадии у женщин до 39 лет, можно смело утверждать, что у этих женщин CIN и МРШМ сочетались с беременностями и не были диагностированы вовремя, но беременности были доношены и разрешены через естественные родовые пути. В связи с неопределенными рисками прогрессии при продолжении гестации, сопровождающейся до зрелости плода естественной иммуносупрессией, решение о судьбе будущего ребенка должен принимать не врач, а сама пациентка, которой и принадлежит беременность.

Во время беременности больная должна оставаться под кольпоскопическим и цитологическим контролем с визитами каждые 2–3 месяца, что позволит минимизировать риски пропустить инвазию и прогрессирование при доношении [15].

На фоне беременности возможна гипердиагностика поражений по результатам цитологического исследования и кольпоскопии в результате продолженной гестации, истинная степень их может быть меньше.

Необходимо учитывать и тот немаловажный факт, что сегодня доказано, что как микроинвазивный РШМ, так и более тяжелые его формы не вредят развивающемуся плоду. Этот аргумент является наиболее весомым для беременных для принятия решения по сохранению беременности.

В отечественной и зарубежной литературе сегодня также имеются данные, что сразу после родов или по прошествии небольшого количества времени возможно полноценное хирургическое лечение с благополучным исходом [3, 5].

### **Возможность пролонгации беременности. Родоразрешение путем кесарева сечения**

Самым важным вопросом при подтверждении диагноза РШМ является решение о сохранении беременности [2, 8]. Необходимость выбора между срочным и отложенным лечением практически не возникает в случаях, если беременность не является желанной, срок беременности до 24 недель, РШМ диагностирован после достижения зрелости плода, РШМ имеет

распространенный характер, и несвоевременное лечение может изменить прогноз выживаемости для матери. Такие ситуации весьма просто разрешимы. Сложности же в выборе обусловлены такими случаями, когда беременность является желанной, а плод – незрелым [9].

В I и II триместрах сохранение здоровья женщины является приоритетом в тактике ведения беременности при РШМ, обеспечение доношивания беременности и рождения жизнеспособного ребенка возможно в случае, когда РШМ не представляет угрозы для жизни матери [18]. Определение стадии опухоли осуществляется на основе классификаций FIGO и TNM с учетом данных гинекологического и дополнительных лучевых методов исследования, что позволяет определить риск для женщины.

В процессе лечения следует обеспечить улучшение состояния беременной, адекватный объем лечения заболевания, защиту матери и плода на фоне терапии, сохранение репродуктивной функции женщины.

На основании обобщенных данных литературы предложены схемы лечения рака шейки матки во время беременности (Урманчиева А.Ф. Российская школа онкологов СПб., 2002) [10], в которых учитывается не только стадия РШМ, но и желание женщины сохранить беременность и фертильность. При желании пациентки сохранить беременность или при подтверждении диагноза РШМ во II, III триместрах, то пациентка наблюдается до родов, после влагалищных родов через 4–8 недель проводится конизация шейки матки [4, 21]. В случае РШМ IB, II стадии при сроке до 20 недель проводится радикальная гистерэктомия, при сроке более 20 недель возможна пролонгация беременности на срок до 8 недель, выполнение кесарева сечения, затем одномоментная гистерэктомия с подвздошной лимфаденэктомией, затем через 2–3 недели показано проведение адьювантной лучевой терапии [19].

### **Принципы терапии рака шейки матки, ассоциированного с беременностью**

На сегодняшний день главными методами лечения РШМ принято считать хирургические, комбинированные и сочетано-лучевые. Результаты радикального хирургического вмешательства и сочетанной лучевой терапии у больных РШМ и I, и II стадий примерно одинаковы [1, 2].

Лечение РШМ *in situ* напрямую зависит от возраста женщины, возможности и желания сохранить репродуктивную функцию, а также общесоматического состояния. Конизация является рекомендованным методом хирургического лечения РШМ при беременности. Наиболее часто наблюдается переход опухоли на верхние отделы влагалища, параметрий и крестцово-маточные связки. Рост в вертикальном направлении наблюдается значительно реже – в 15–26% случаев [18]. При начальных формах заболевания у 49–55% больных опухолевые изменения локализуются в переходной зоне, у 29–35% – в нижней части цервикального канала, у 15–20% – в средней, и у 2–5% – в верхней части канала ШМ, как правило, только при тотальном его поражении [17].

Нижняя и средняя трети влагалища поражаются крайне редко. В целом, распространение РШМ на тело матки у женщин репродуктивного возраста имеет место не более чем в 10% случаев, однако у пациенток старше 50 лет этот показатель может возрастать до 32% [14]. Частота метастазов в яичники при плоскоклеточном раке шейки матки варьирует по данным разных авторов от 0,22% до 2,17%, при аденокарциноме – от 3,72% до 9,85% [9, 11].

Органосохраняющее лечение РШМ появилось в середине XX века. Впервые предложение о проведении расширенной абдоминальной трахелэктомии при РШМ высказал в своей статье хирург из Румынии Е. Abure. Позднее D. Dargent В 1994 г. во Франции предложил расширенную влагалищную трахелэктомию, широко применяющуюся сегодня в передовых онкологических центрах Европы и США. Влагалищная трахелэктомия делается по основным показаниям, среди которых возраст пациентки до 40 лет, желание сохранить способность к деторождению, отсутствие клинически подтвержденного бесплодия, размер опухоли до 2 см, IA–IB1 стадии (FIGO) [9].

В настоящее время действительно важным является вопрос о лечении женщин с подтвержденным диагнозом РШМ на различных сроках гестации.

Сегодня существуют основные варианты ведения таких пациенток с целью сохранения жизнеспособности плода [6, 18]. Одним из наиболее распространенных вариантов принято считать отсроченные хирургические вмешательства до времени наступления зрелости плода. По данным отечественных и зарубежных источников, этот вариант считается наиболее оптимальным, однако данная тактика имеет место быть лишь в конце второго или в период третьего триместра беременности [20]. На сроке беременности 35 недель и более пациенткам рекомендуется оперативное лечение в объеме кесарева сечения с последующей гистерэктомией [8]. По данным литературы, пятилетняя выживаемость после радикальной трахелэктомии у беременных коррелирует с показателями гистерэктомии (85–91 %), риск развития преждевременных родов при этом составляет всего 20 %, из них беременности прерываются чаще в первом триместре (порядка 21%) во втором эта доля существенно ниже (8 %) [13].

**Заключение.** Таким образом, анализ доступной научной и учебно-методической литературы показал, что до настоящего времени, не смотря на рост частоты выявления РШМ у беременных нет единых подходов к лечению данного заболевания. Стоит отметить, что не существует и единых протоколов по диагностике рака шейки матки у беременных, поскольку к ним нельзя применять некоторые рутинные методы диагностики.

Собранные данные помогут в разработке научно обоснованных рациональных подходов к диагностике и лечению беременных женщин со злокачественными заболеваниями шейки матки.

### **Литература**

1. Андосова, Л.Д. Современные представления о роли вируса папилломы человека в генезе цервикального рака. / Л.Д. Андосова, К.Н. Конторщикова, О.В. Качалина // Медицинский альманах. – 2011. – №5(18). – С.116-120. 7.
2. Ахметзянова, А.В. Онкобелки E7 и p16ink4α в диагностике цервикальной интраэпителиальной неоплазии / А.В. Ахметзянова, Н.А. Нигматулина // Материалы Всерос. Конгресса с международным участием «Амбулаторно– поликлиническая практика – в эпицентре женского здоровья» – М., 2012. – С. 154– 155.
3. Бебнева, Т.Н. Современная концепция организации кабинета патологии шейки матки / Т.Н. Бебнева, С.И. Роговская // Мед. наука и образование Урала. – 2012. – №3. – С. 114-118.
4. Бестаева, Н.В. Папилломавирусная инфекция, обусловленная вирусом папилломы человека 52-го и 58-го типов, и ее роль в развитии цервикальных интраэпителиальных неоплазий / Н.В. Бестаева, Н.М. Назарова, В.Н. Прилепская и др. // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 7. – С. 45-50.

5. Герасимова, А.А. Дифференциальная диагностика доброкачественных, пограничных и злокачественных образований яичников у беременных с помощью логистических регрессионных моделей / А.А.Герасимова, С.Л.Швырев, К.И.Степанов и др. // *Акушерство и гинекология*. – 2012. – №2. – С.50– 56.
6. Ягудина, Л. А. Применение лабораторных маркеров в прогнозировании рака шейки матки / Л. А. Ягудина // *Практическая медицина*. – 2014. – № 3 (79). – С. 46-49.
7. Яковлева, О.В. Эффективность механических средств, ускоряющих созревание шейки матки у беременных первого периода зрелого возраста различных соматотипов / О.В. Яковлева, Л.В. Музурова // *Саратовский научно– медицинский журнал*. – 2013. – Т.9, №1. – С.43-46.
8. Alemany, L., de Sanjose, S., Tous, S., Quint, W. et al. Time trends of human papillomavirus types in invasive cervical cancer, from 1940 to 2007 // *Int. J. Cancer*. – 2014. – Vol. 135 (1). – P. 88-95.
9. Brown, D.L. Sonographic differentiation of benign versus malignant adnexal masses [Электронный ресурс] // UpToDate. – Дата обновления: 07.08.2012. – Режим доступа: <http://www.uptodate.com/contents/sonographic-differentiation-of-benign-versus-malignant-adnexal-masses>. (дата обращения: 24.01.2013).
10. Castellsague, X., Naud, P., Chow, S.N., Wheeler, C.M. et al. Risk of newly detected infections and cervical abnormalities in women seropositive for naturally acquired human papillomavirus type 16/18 antibodies: analysis of the control arm of PATRICIA // *J. Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 210 94. – P. 517-534.
11. Castellsague, X., Pawlita, M., Roura, E., Marqall, N. Prospective seroepidemiologic study on the role of human papillomavirus and other infections in cervical carcinogenesis: evidence from the cohort // *Int. J. Cancer*. – 2014. – Vol. 135 (2). – P. 440-452.
12. Dinkelspiel, H., Fetterman, B., Poitras, N., Kinney, W. et al. Cervical cancer rates after the transition from annual Pap to 3-year HPV and Pap // *J. Low Genit. Tract Dis.* – 2014. – Vol. 18 (1). – P. 57-60.
13. Doorbar, J., Quint, W., Banks L. et al. The Biology and Life-Cycle of Human Papillomaviruses In ICO/WHO Monograph. HPV and disease prevention // *Vaccine*. – 2012. – Vol. 30. – Suppl. 5. – P.55.
14. Ercan, S. Serum concentrations of CA 125, CA 15-3, CA 19-9 and CEA in normal pregnancy: a longitudinal study / S.Ercan, O.Kaymaz, N.Yucel, A.Orcun // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2012. – №285. – P.579-584.
15. High-rates of cervical intraepithelial neoplasia 2 and cervical intraepithelial neoplasia 3 in high-risk young women with low-grade cervical cytology screening/ L.R. Daily, B.K. Erickson, H.J. Smith, J.M. Jr. Straughnet et al. // *Obstet. Gynecol.* – 2014. – Vol. 123. – P. 91.
16. Jenkins, M., Chiriva-Internati, M., Mirandola, L., Tonroy, C. et al. Perspective for prophylaxis and treatment of cervical cancer: an immunological approach // *Int. Rev. Immunol.* – 2012. – Vol. 31 (1). – P. 3-21.
17. Jiménez-Wences, H., Peralta-Zaragoza, O., Fernández-Tilapa, G. Human papilloma virus, DNA methylation and microRNA expression in cervical cancer // *Oncol. Rep.* – 2014. – Vol. 31 (6). – P. 2467-2476.
18. Risk of malignancy index used as a diagnostic tool in a tertiary centre for patients with pelvic mass / F.Hakansson, E.V.Hodgall, L.Nedergaard et al. // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2012. – №91. – P.496-502.
19. Usefulness of p16/Ki67 immunostaining in the triage of women referred to colposcopy / J.Ordi, A. Sagasta, M. Munmany, L. Rodríguez-Carunchio et al. // *Cancer Cytopathol.* – 2014. – Vol. 122(3). – P.227-235.
20. Wang J.I., Yan B., Liu S.M., Sun H., Pan Y., Guan D., Zhang X., Xu J., Ma H. / Transcriptomic and Functional Pathway Analysis of Human Cervical Carcinoma Cancer Cells Response to Microtubule Inhibitor // *Journal of Cancer* July 2015 29(10) Pages 930-937.
21. Xia T., Gao Y., Wu B., Yang Y. / Clinical analysis of twenty cases of cervical cancer associated with pregnancy. // *Journal of cancer research and clinical oncology* September 2015 141(9) P.1633-1637
22. Yacobozzi, M. Adnexal Masses in Pregnancy / M.Yacobozzi, D.Nguyen // *Semin. Ultrasound CT MRI*. – 2012. – №33. – P.55-64.



## CERVICAL CANCER ASSOCIATED WITH PREGNANCY (LITERATURE REVIEW)

**Shirinaliev N .M, Andreeva N.L.**  
*BelMAPGE, Minsk, Belarus*

**Summary.** The literature review of scientific articles concerning diagnosed with cervical cancer in pregnant women, analyzed the main provisions of the management of pregnant women with oncological pathology of the cervix, the existing methods of diagnosis and delivery of pregnant women with cervical cancer.

**Keywords:** pregnancy, human papilloma virus, malignant disease of the cervix.

Поступила 29.09.2016 г.

## ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ КЛЕТОК КРОВИ КАК КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ ПОСЛЕРОДОВОГО ЭНДОМЕТРИТА

**Юрлевич А.С.<sup>1</sup>, Пересада О.А.<sup>1</sup>, Верес И.А.<sup>1</sup>, Пешняк Ж.В.<sup>2</sup>,  
Бондарук О.Н.<sup>2</sup>, Соколовская М.Н.<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> *Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,*

<sup>2</sup> *Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий»,*

<sup>3</sup> *3-я городская клиническая больница им. Е.В. Клумова,  
г. Минск, Республика Беларусь*

**Резюме.** Проведены исследования влияния антигипоксантов и антиоксидантов, включенных в комплексную терапию пациенток с послеродовым эндометритом на состояние окислительно-восстановительного статуса и параметры агрегационной функционально-метаболической активности их эритроцитов и тромбоцитов. Согласно полученным данным терапия пациенток с послеродовым эндометритом по комплексной схеме с включением антигипоксанта Пентоксифиллина и антиоксиданта Янтарина способствует нормализации показателей агрегационной активности тромбоцитов и эритроцитов, а также конечного продукта перекисного окисления липидов МДА в эритроцитах, что позволяет прогнозировать хороший клинический эффект от проведенной терапии.

**Ключевые слова:** эндометрит, эритроциты, тромбоциты, агрегационная активность, перекисное окисление липидов

**Введение.** Одной из наиболее распространенных форм гнойно-воспалительных заболеваний в послеродовом периоде является послеродовой эндометрит. Послеродовой эндометрит – это динамический процесс, включающий инвазию патогенной флоры в организм и реакцию тканей на внедрившиеся микроорганизмы и их токсины. Частота его после

самопроизвольных родов составляет 2–9%, после кесарева сечения – 10–20%, по некоторым данным – до 50% [1–4].

Возникновение и развитие послеродовых воспалительных заболеваний в значительной мере зависит от функциональной полноценности антиоксидантной системы организма. Известно, что любое воспаление, вызванное бактериальной инфекцией, сопровождается усилением процессов свободно-радикального окисления [5].

Послеродовой эндометрит является одной из наиболее трудно прогнозируемых форм гнойно-воспалительных заболеваний в послеродовом периоде [3, 4, 6]. Ввиду этого очевидна актуальность своевременной диагностики и рационализации лечения послеродовых эндометритов, основанных на исследовании закономерностей взаимодействия клеток крови – участников развивающегося воспалительного процесса [7].

Цель исследования – изучить функционально-метаболическое состояние эритроцитов и тромбоцитов у пациенток с послеродовым эндометритом в процессе проведения комплексной медикаментозной терапии.

**Материалы и методы исследования.** Объект исследования – женщины с послеродовым эндометритом после самопроизвольных родов, поступившие на лечение в отделение послеродовых осложнений УЗ «3-я городская клиническая больница имени Е.В. Клумова» г. Минска (n=30). Женщины поступили из разных клинических родовспомогательных учреждений г. Минска на 4–19 сутки послеродового периода, средний возраст их составил  $26 \pm 1$  лет.

Контрольная группа – женщины с физиологическим послеродовым периодом (n=29).

Предмет исследования – клиничко-лабораторные параметры.

Показатели агрегационной активности тромбоцитов и эритроцитов определяли турбидиметрическим методом с помощью анализатора агрегации клеток AP 2110 (ОАО «Солар», Беларусь).

Интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по накоплению продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой, в условиях спонтанного и индуцированного (в  $Fe^{2+}$ -аскорбатной системе) свободнорадикального окисления в эритроцитах на спектрофотометре «Солар» (Беларусь).

Данные экспериментальных исследований были обработаны с использованием программного обеспечения MS «Excel» и Statistica 10.0 for Windows («StatSoft.Inc» США).

**Результаты исследования.** Ранее нами было установлено, что значительную роль в патогенезе послеродового эндометрита играет нарушение механизмов регуляции процессов перекисного окисления липидов, что приводит к изменениям функциональной агрегационной активности тромбоцитов и эритроцитов [8]. Анализ корреляционной зависимости по Спирману выявил, что активация процессов перекисного окисления липидов при данной патологии коррелирует со снижением агрегационной активности тромбоцитов ( $R=-0,4$ ,  $P<0,05$ ), и, наоборот, с повышением агрегационной способности эритроцитов ( $R=0,38$ ,  $P<0,05$ ). Выявленные изменения носят разнонаправленный характер с учетом индивидуальных особенностей пациенток и биологических особенностей характера патологического процесса.

На данном этапе проведены исследования влияния антигипоксантов и антиоксидантов, включенных в комплексную терапию женщин с послеродовым эндометритом на состояние окислительно-восстановительного статуса и параметры агрегационной функционально-метаболической активности эритроцитов и тромбоцитов.

В комплексную схему лечения женщин с послеродовым эндометритом входили:

- кюретаж полости матки;
- антибактериальная и противопROTOZOЙная терапия
- утеротоники (по показаниям);

– антиоксидант (Янтарин 0,5 г. по 1 к. х1 раз/день, что обеспечивает 143 % рекомендуемой суточной дозы потребления витамина С (в 1 к. 0,10 г вит. С)), (содержит комплекс органических кислот (янтарной, аскорбиновой, и микрокристаллическую целлюлозу, которые обладают общеукрепляющим действием, направленным на нормализацию обмена веществ, укрепление иммунитета); янтарная кислота способствует улучшению энергетического обеспечения клеток головного мозга, миокарда, печени, почек; оказывает антигипоксическое и антиоксидантное действие. Механизм действия янтарной кислоты связан с увеличением синтеза АТФ, торможением гликолиза и активацией аэробных процессов в клетках, усилением глюконеогенеза. Кроме того, янтарная кислота способствует стабилизации клеточных мембран, что предотвращает потерю ферментов и обеспечивает функционирование механизмов дезинтоксикации в клетках;

– антигипоксант (Пентоксифиллин-НАН (ГП «АКАДЕМФАРМ», РБ) 100 мг (по 1 таблетке х 3 раза в день) – это лекарственный препарат из группы блокаторов фосфодиэстеразы. Быстро и полностью всасывается. Связываясь с мембранами эритроцитов, подвергается биотрансформации сначала в эритроцитах, затем – в печени с образованием двух основных метаболитов: 1-5-гидроксигексил-3,7-диметилксантина и 1-3-карбоксипропил-3,7-диметилксантина. Улучшает микроциркуляцию, ангиопротектор. Механизм действия обусловлен угнетением фосфодиэстеразы и накоплением циклической аденозинмонофосфорной кислоты со снижением концентрации внутриклеточного кальция в гладких мышцах сосудов и в форменных элементах крови. Тормозит агрегацию эритроцитов, повышает их эластичность, снижает уровень фибриногена в плазме и усиливает фибринолиз, снижая вязкость крови и улучшая ее реологические свойства. Способствует улучшению снабжения тканей кислородом;

Клинический анализ крови у пациенток при эндометрите преимущественно выявил снижение количества эритроцитов и содержания гемоглобина, гематокрита, увеличение числа лейкоцитов, СОЭ, что характерно для анемического и воспалительного состояния при данной патологии.

Известно, что при анемиях, помимо, нарушения эритропоэза, могут происходить значительные изменения функционального состояния мембраны эритроцитов, активация перекисного окисления липидов и снижение антиоксидантной защиты эритроцитов, поэтому в схему лечения необходимо включать антиоксиданты, цитопротекторы, антигипоксанты.

В таблице 1 представлены показатели общего анализа крови у небеременных здоровых женщин (группа 1, n=32), женщин с физиологическим течением беременности (группа 2, n=35), женщин-родильниц с физиологическими родами

и нормально протекающим послеродовым периодом (группа 3, n=29) и с послеродовым эндометритом до и после лечения по комплексной схеме (группа 4, n=30).

Установлено, что количество эритроцитов, гемоглобин и гематокрит у беременных женщин в III триместре беременности ниже, чем у здоровых небеременных женщин (таблица 1) [9].

В результате проведенного обследования до лечения у 24 из 30 пациенток с послеродовым эндометритом выявлены признаки воспалительного процесса (повышение лейкоцитов до 12-18,1  $\times 10^9$ /л и нейтрофилов до 84,7%).

После лечения по комплексной схеме с включением антигипоксанта Пентоксифиллина и антиоксиданта Янтарина, у данных пациенток установлена нормализация показателей клинико-лабораторного состояния.

Таблица 1 – Показатели общего анализа крови у небеременных здоровых женщин (группа 1, n=32), женщин с физиологическим течением беременности в III триместре (группа 2, n=35), родильницы с физиологическим послеродовым периодом (группа 3, n=29), с послеродовым эндометритом до и после лечения по комплексной схеме (группа 4, n=30), M $\pm$ m

Показатель		группа 1 n=32	группа 2 n=35	группа 3 n=29	группа 4 до лечения n=30	группа 4 после лечения n=30
эритроциты, $\times 10^{12}$ /л		4,4 [3,7-5,0]	4,1 $\pm$ 0,1 [3,6-4,7]	4,3 $\pm$ 0,2 [3,7-5,4]	4,2 $\pm$ 0,1 [3,2-5,1]	4,4 $\pm$ 0,1 [3,6-5,3]
гемоглобин, г/л		130 [120-140]	121,6 $\pm$ 1,9* [97-144]	126 $\pm$ 4,7 [107-151]	119,9 $\pm$ 2,9* [98-140]	124,1 $\pm$ 2,6 [102-142]
гематокрит, %		40 [36-42]	33,5 $\pm$ 0,5* [28-39,5]	37,9 $\pm$ 1,3 [33,4-46]	35,4 $\pm$ 0,8 [28,7-42]	37,1 $\pm$ 0,8 [30,7-44,3]
тромбоциты, $\times 10^9$ /л		160 [180-450]	225,7 $\pm$ 7,6 [171-381]	171,1 $\pm$ 34,9 [139-385]	278,2 $\pm$ 16,4 [129-423]	303,4 $\pm$ 15,8 [193-460]
лейкоциты, $\times 10^9$ /л		6,5 [4,0-9,0]	10,9 $\pm$ 0,4* [6,2-17,9]	8,8 $\pm$ 0,6 [5,1-11,3]	9,7 $\pm$ 0,9* [5,4-18,1]	6,9 $\pm$ 0,4 [4,1-11,4]
нейтро- филы, %	палочко- ядерные	3,5 [1-6]	7,9 $\pm$ 0,5* [3-14]	69,2 $\pm$ 2,5 [53,8-79,9]	69,8 $\pm$ 2,4* [51,2-84,7]	62,0 $\pm$ 1,9 [37,5-76]
	сегменто- ядерные	57,5 [45-70]	64,6 $\pm$ 1,1 [51-76]			
лимфоциты, %		29 [18-40]	23,1 $\pm$ 1,0 [13-38]	24,3 $\pm$ 2,2 [14,2-36,7]	24,1 $\pm$ 2,4* [7,8-42]	31,8 $\pm$ 1,9 [16,9-51]
моноциты, %		5,5 [2-9]	3,2 $\pm$ 0,4 [1-10]	5,3 $\pm$ 0,8 [1,6-9,5]	5,9 $\pm$ 0,6 [2,1-10,1]	5,9 $\pm$ 0,7 [1,6-11,5]

Примечание – \* – статистически значимое различие с группой 1 (P<0,05).

Среди клеток крови, участвующих в процессах агрегации и адгезии, основная роль принадлежит тромбоцитам. Они участвуют не только в образовании первичного клеточного тромба, но и в активации плазменного гемостаза [10]. Биомаркеры нарушения системы коагуляции могут служить показателями активности воспаления при некоторых заболеваниях [11]. От активности внутриклеточных процессов тромбоцитов зависит синтез

поверхностных рецепторов, биологически активных веществ, состоянии клеточных мембран [12, 13].

Результаты проведенного исследования агрегационной функции тромбоцитов представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы 2 под действием физиологической дозы АДФ (0,5 мкМ) в группе женщин с физиологическими родами и нормально протекающим послеродовым периодом, а также у пациенток с послеродовым эндометритом до лечения установлено статистически значимое повышение степени и времени агрегации тромбоцитов по сравнению с группой здоровых небеременных женщин.

После лечения в группе пациенток с послеродовым эндометритом по комплексной схеме все показатели агрегационной активности тромбоцитов не отличались от аналогичных показателей в группе здоровых небеременных женщин, за исключением времени агрегации, однако достоверно не отличавшейся от показателя в группе женщин с физиологическими родами и нормально протекающим послеродовым периодом.

Агрегационная активность тромбоцитов под действием физиологической дозы АДФ (1,5 мкМ) у пациенток с послеродовым эндометритом до лечения характеризовалась снижением скорости агрегации ( $P < 0,05$ ), но после терапии повысилась до контрольных значений в группе здоровых женщин.

Таблица 2 – Показатели агрегационной активности тромбоцитов под действием индуктора агрегации АДФ в физиологической (0,5 мкМ) и оптимальной (1,5 мкМ) дозах в наблюдаемых группах женщин ( $M \pm m$ )

Группа обследованных	АДФ в дозе 0,5 мкМ		
	СтА, %	ВрА, с	СкА, %/мин
Здоровые женщины (n=32)	23,3±2,4	66,1±5,9	26,5±2,6
Женщины с физиологическим послеродовым периодом (n=29)	49,5±5,6*	395,4±82,5*	33,8±3,6*
Пациентки с послеродовым эндометритом до лечения (n=30)	34,2±6,4*	194,5±56,7*	22,4±3,8
Пациентки с послеродовым эндометритом после лечения по комплексной схеме (n=30)	32,1±5,8	226,7 ±56,2*	22,1±3,5
	АДФ в дозе 1,5 мкМ		
	СтА, %	ВрА, с	СкА, %/мин
Здоровые женщины (n=32)	69,9±2,9	379,6±52,6	56,1±3,2
Женщины с физиологическим послеродовым периодом (n=29)	77,7±4,9	368,2±49,3	54,5±3,0
Пациентки с послеродовым эндометритом до лечения (n=30)	65,3±4,7	299,6±51,8*	49,3±4,7
Пациентки с послеродовым эндометритом после лечения по комплексной схеме (n=30)	66,2±4,5	316,2±42,4	49,2±4,5

Примечание – \* – достоверность статистически значимых различий по отношению к группе здоровых женщин при  $P < 0,05$ . СтА – степень агрегации, ВрА – время агрегации, СкА – скорость агрегации.

Повышение агрегационной активности эритроцитов приводит к усилению гипоксического воздействия на организм.

Результаты проведенного исследования агрегационной функции эритроцитов представлены в таблице 3.

Как видно из таблицы 3, агрегационная активность эритроцитов у женщин-родильниц с физиологическими родами и нормально протекающим послеродовым периодом отличается только статистически значимым снижением скорости агрегации эритроцитов от здоровых женщин.

Агрегационная активность эритроцитов у пациенток с послеродовым эндометритом характеризовалась индивидуальными, однако, достоверных отличий от показателей в группе у здоровых небеременных женщин в группе пациенток до и после лечения не определялось.

Установлено снижение степени и повышение скорости агрегационной активности эритроцитов у пациенток с послеродовым эндометритом до лечения и после лечения с применением комплексной схемы терапии по сравнению со средними значениями в группе женщин с физиологическими родами и нормально протекающим послеродовым периодом ( $84,8 \pm 1,9\%$  и  $16,0 \pm 0,7 \%$ /мин соответственно).

Таблица 3 – Показатели агрегационной активности эритроцитов под действием индуктора агрегации 0,05% раствора голубого альциана в наблюдаемых группах женщин ( $M \pm m$ )

Группа обследованных	СтАЭ, %	ВрАЭ, с	СкАЭ, %/мин
Здоровые женщины (n=32)	$80,9 \pm 1,3$	$578,4 \pm 6,5$	$17,4 \pm 0,5$
Женщины с физиологическим послеродовым периодом (n=29)	$84,8 \pm 1,9$	$569,0 \pm 7,2$	$16,0 \pm 0,7^*$
Пациентки с послеродовым эндометритом до лечения (n=30)	$76,3 \pm 3,0 \bullet$	$566,7 \pm 9,0$	$21,0 \pm 2,6 \bullet$
Пациентки с послеродовым эндометритом после лечения (n=30)	$77,3 \pm 2,7 \bullet$	$585,2 \pm 4,4$	$17,9 \pm 0,6 \bullet$

Примечание – \* – достоверность статистически значимых различий по отношению к группе здоровых женщин при  $P < 0,05$ ;  $\bullet$  – достоверность статистически значимых различий по отношению к группе женщин с физиологическим послеродовым периодом при  $P < 0,05$ . СтАЭ – степень агрегации эритроцитов, ВрАЭ – время агрегации эритроцитов, СкАЭ – скорость агрегации эритроцитов.

Перекисное окисление липидов (ПОЛ) – это естественный процесс метаболизма простагландинов, стероидов, регулирующий функции клеточных мембран. При этом количество перекисей липидов в нормально функционирующей клетке незначительно. Однако в высоких концентрациях данные метаболиты способны необратимо инактивировать ряд ферментативных прещесов и грубо нарушать функцию цитоплазматических мембран, вплоть до их деструкции. Накопление продуктов перекисного окисления подтверждает предположение о снижении эффективности антиоксидантной защиты.

Известно, что любое воспаление, вызванное бактериальной инфекцией, сопровождается усилением процессов свободно-радикального окисления [2, 3, 5]. Результаты исследований содержания продуктов ПОЛ в эритроцитах пациенток с послеродовым эндометритом в динамике проводимой терапии представлены в таблице 4.

Как показано в таблице 4 уровень МДА в эритроцитах пациенток с послеродовым эндометритом до лечения, как в спонтанном, так и в  $Fe^{2+}$ -

аскорбат-индуцированном варианте повышен, что свидетельствует об активации у них процессов перекисного окисления липидов по сравнению с аналогичными показателями в контрольных группах.

Включение в схему лечения пациенток с послеродовым эндометритом антигипоксанта Пентоксифиллина и антиоксиданта Янтарина способствует нормализации у них уровня МДА, что позволяет предположить у них восстановление в процессе терапии функционально-метаболического статуса эритроцитов.

Таблица 4 – Уровень перекисного окисления липидов в эритроцитах женщин с послеродовым эндометритом

Группа обследованных	Малоновый диальдегид, нМ/мл образца (M±m)	
	Спонтанное окисление липидов	Fe2+-аскорбат-индуцированное окисление
Здоровые женщины (n=32)	3,4±0,2	4,4±0,2
Женщины с физиологическим послеродовым периодом (n=29)	3,1±0,2	3,9±0,3
Пациентки с послеродовым эндометритом до лечения (n=30)	4,3±0,4*	5,4±0,4*
Пациентки с послеродовым эндометритом после лечения (n=30)	3,4±0,2	4,2±0,2

Примечание – \* – достоверность статистически значимых различий по отношению к группе женщин с физиологическим послеродовым периодом при P<0,05.

Следовательно, отмечена положительная динамика влияния комплексной медикаментозной терапии с включением антиоксидантов и антигипоксантов на функционально-метаболическое состояние эритроцитов и тромбоцитов у пациенток с послеродовым эндометритом.

**Заключение.** Установлено, что терапия пациенток с послеродовым эндометритом по комплексной схеме с включением антигипоксанта Пентоксифиллина и антиоксиданта Янтарина способствует нормализации показателей агрегационной активности тромбоцитов и эритроцитов, а также уровня конечного продукта перекисного окисления липидов МДА в эритроцитах, что позволяет прогнозировать хороший клинический эффект от проведенной терапии. Наряду с указанными показателями отмечено клиническое улучшение состояния пациенток по данным нормализации клинико-лабораторных показателей (снижение лейкоцитов до нормы, снятие анемического состояния).

Современные принципы ведения женщин с осложнениями послеродового периода с применением высокоинформативных средств диагностики и высокотехнологичных и патогенетических лечебных методов могут предупредить переход локализованных форм гнойно-воспалительных осложнений в генерализованный процесс, служить профилактикой перехода острого эндометрита в хронический процесс и будущих репродуктивных потерь.

#### Литература

1. Гнойно-септическая инфекция в акушерстве и гинекологии / В. В. Абрамченко, Д. Ф. Костючек, Э. Д. Хаджиева // СПб. : СпецЛит, 2005. – 460 с.

2. Малярская, М.М. Послеродовый эндометрит / М.М. Малярская // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2004. – № 2, Т. 3, – С. 26-29.
3. Профилактика и лечение гнойных осложнений в гинекологии / А.П. Никонов // Доклад на Нижегородской конференции.
4. Профилактика и лечение эндометрита после родов и кесарева сечения / В.Л. Тютюник, Б.Л. Гуртовой // РМЖ – 2002. – Т. 10, № 18. – С. 803 – 805.
5. Окислительный стресс: биохимические и патофизиологические аспекты / Под ред. Н.К. Зенкова, В.З., Ланкина, У.Б. Меньшиковой – М.: Наука / Интерпериодика, 2001. – 342 с.
6. Пересада, О.А. Акушерство и гинекология: руководство / О.А. Пересада. – Минск, 2010. – 256 с.
7. Сидельникова, В.М. Механизмы адаптации и дезадаптации гемостаза у беременных / В.М. Сидельникова, Р.Г. Шмаков // М.: Триада-Х, 2004. – С. 188-192.
8. Функционально-метаболическое состояние тромбоцитов и эритроцитов у женщин при послеродовом эндометрите / Ж.В. Пешняк, О.А. Пересада, З.И. Кравчук, А.Е. Машкович, Ю.В. Устинович, А.С. Юрлевич, М.Н. Соколовская // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Республики Беларусь, Респ. науч. – практ. центр «Мать и дитя»; редкол.: К.У. Вильчук [и др.]. – Минск: ГУ РНМБ, 2013. – Вып. 6. – С. 273–280.
9. Анализ некоторых показателей крови женщин с неосложненной беременностью / Дашкевич Э.В. [и др.]. // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности. – Минск. – 2013. – Вып. 6 с. 319–324.
10. Баркаган, З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З.С. Баркаган, А. П. Момот // 3-е изд. –М.: НБЮДИАМЕД, 2008. – 292 с.
11. Solution structure and interaction with basic and acidic fibroblast growth factor of a 3-kDa human platelet factor-4 fragment with angiogenetic activity / R.M. Luzano [et al.] // J. Biol. Chem. 2001. – Vol. 276, № 38. –P. 35723–35734.
12. Cattaneo, M. Resistance to antiplatelet drugs: molecular mechanisms and laboratory detection / M. Cattaneo // J. Thromb. Haemost. 2007. – Vol. 5, Suppl. 1. – P. 230-237.
13. Динамика перекисного окисления липидов и активности антиокислительной системы в процессе агрегации тромбоцитов / Л.В. Кривожикина, С.А. Кантюков, Е.Н. Ермолаева, Е.Ф. Марышева // Казан.мед.журнал. – 2002. – №4. – С. 273–274.

## FUNCTIONAL-METABOLIC STATE OF PLATELETS AND RED BLOOD CELLS IN WOMEN WITH POSTPARTUM ENDOMETRITIS

**Yurlevich A.<sup>1</sup>Peresada O.A.<sup>1</sup>, Peshnyak J.V.<sup>2</sup>, , Bondaruk O.N.<sup>2</sup>, Sokolovskaja M.N.<sup>3</sup>**

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

<sup>2</sup> State institution "Republican Scientific and Practical Centre of Transfusion and Medical Biotechnology"

<sup>3</sup>rd Clinical Hospital of E.V. Klumov, Minsk

**Summary.** Twenty women diagnosed with postpartum endometritis were examined. The studies have been surveyed identified changes in aggregation of red blood cells and platelets. The critical role in the pathogenesis of postpartum endometritis is violation of the mechanisms of regulation of redox status of red blood cells caused by the activation of puerperas lipid peroxidation.

**Keywords:** endometritis, red blood cells, platelets, aggregation activity, lipid peroxidation

Поступила 28.09.2016 г.



# ПЕДИАТРИЯ

## КЛИНИЧЕСКАЯ, ЛАБОРАТОРНАЯ И ГЕНЕАЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТУБУЛОПАТИЙ У ДЕТЕЙ

Белькевич А.Г., Козыро И.А., Сукало А.В.

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

**Резюме.** В данной статье представлена характеристика клинических, лабораторных и генеалогических данных пациентов с диагнозом тубулопатия, получавших стационарное лечение в УЗ «2-я ГДКБ» г. Минска за период с 2005 по 2016 годы. Оценены наиболее информативные показатели, на основании которых можно не только выставить диагноз, но и контролировать эффективность проводимой терапии.

**Ключевые слова:** тубулопатия, гипофосфатемия, кальциурия, щелочная фосфатаза, лечение.

**Введение.** Тубулопатии – это гетерогенная группа наследственных и приобретенных почечных канальцевых дисфункций, имеющих различное течение и исход [1-3]. В Республике Беларусь среди детей с данным диагнозом подобного рода исследования не проводились.

**Цель исследования:** проследить катамнез детей с тубулопатиями, провести анализ генеалогического анамнеза семей с целью установления типа наследования, оценить антропометрические данные, установить изменения биохимических показателей крови и мочи, КОС, скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

**Материалы и методы исследования.** Изучен катамнез 28 детей из 26 семей, находившихся на лечении с диагнозом тубулопатия в УЗ «2-я ГДКБ» г. Минска за период с 2005 по 2016 годы (структура по нозологии представлена на рис.1).

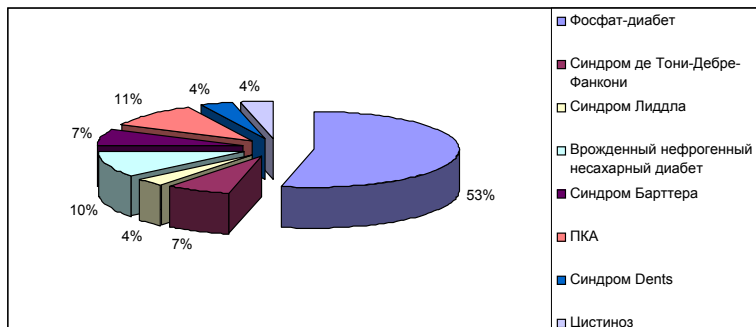


Рисунок 1 – Структура тубулопатий

Оценены антропометрические данные (рост) центильным методом, фосфатемия, кальциемия, фосфатурия, кальциурия, уровень щелочной фосфатазы, показатели КОС, СКФ по клиренсу эндогенного креатинина, удельный вес мочи по пробе Зимницкого. Из статистических методов использован метод сравнения средних (среднестатистического отклонения).

**Результаты исследования и обсуждение.** Генеалогическое исследование, проведенное с помощью анализа родословных, позволило предположить AR наследование у 18 (64,3%) пациентов, AD – у 3 (10,7%), X – сцепленное – у 6 (21,4%). У 1 (3,6%) ребенка не удалось определить тип наследования.

Средний возраст детей на момент манифестации заболевания составил 1 год 3 месяца, на момент постановки диагноза 2 года 10 месяцев. У 13 (46,4%) детей выявлены O-образные деформации нижних конечностей, сочетающиеся у 2 (7%) детей с деформацией грудной клетки. Центильные величины роста (см) ниже 3 центиля зарегистрированы у 9 (32,1%) пациентов, с 3 до 10 центиля у 9 (32,1%) пациентов, с 10 до 25 центиля у 4 (14,3%) пациентов. Не отмечалось задержки роста у 6 (21,5%) детей. Уровень фосфора в крови составлял  $1,14 \pm 0,46$  ммоль/л, у 8 пациентов обнаружена гипофосфатемия  $0,69 \pm 0,13$  ммоль/л, что ниже уровня фосфатов в крови здоровых детей (0,87 ммоль/л). Уровень фосфора в моче у 23 пациентов  $11,24 \pm 8,77$  ммоль/л, что достоверно ниже, чем у здоровых детей (25 ммоль/л). Уровень кальция в сыворотке крови  $2,35 \pm 0,22$  ммоль/л не отличался от нормальных показателей. Кальциурия была выявлена у 2 (7,1%) пациентов и составила более 5 мг/кг/сут. Показатели щелочной фосфатазы были на уровне  $770,2 \pm 642,9$  Ед/л, что значительно выше, чем у здоровых детей (369 ЕД/л). По пробе Зимницкого у 5 (17,8%) пациентов определено нарушение концентрационной функции (1000-1012). Метаболический ацидоз выявлен у 5 (17,8%) детей (у 3 с диагнозом почечно-канальцевый ацидоз и у 2 с синдромом де Тони–Дебре–Фанкони). Метаболический алкалоз выявлен у 2 (7,14%) пациентов (оба пациента с синдромом Барттера). СКФ, рассчитанная по клиренсу эндогенного креатинина, составила в среднем  $96 \pm 11,3$  мл/мин.

Заместительную терапию по основному заболеванию (препараты фосфора, активные метаболиты витамина D, гидрокарбонат натрия 4%, калия хлорид 7,5%, натрия хлорид 0,9%) получали все пациенты. В результате проведенной терапии препаратами фосфора уровень фосфора в крови повысился до  $1,23 \pm 0,42$  ммоль/л. У пациентов, получавших активные метаболиты витамина D, уровень щелочной фосфатазы снизился до  $429 \pm 213,8$  ЕД/л. Центильные величины роста у 4 (14,3%) детей оставались в диапазоне с 3 до 10 центиля, у 7 (25%) с 10 до 25 центиля, у 17 (60,7%) пациентов не отмечено задержки роста.

**Выводы.** Выявлено преобладание AR типа наследования тубулопатий в группе исследования (64,3% пациентов). Результатом комплексной терапии стала нормализация показателей КОС и содержания фосфора, а также снижение уровня щелочной фосфатазы. Отмечено увеличение доли детей с нормальными центильными величинами роста до 60,7%.

#### Литература

1. Савенкова, Н.Д. Тубулопатии в практике педиатра: руководство для врачей / Н.Д.Савенкова, А.В.Папаян, Ж.Г.Левиашвили. – СПб.: Издательство «Левша. Санкт-Петербург» – 2006. – 144 с.
2. Папаян, А.В. Клиническая нефрология детского возраста: руководство для врачей / А.В.Папаян, Н.Д.Савенкова. – СПб.: Издательство «Левша. Санкт-Петербург» – 2008. – 600 с.
3. Эрман, М.В. Нефрология детского возраста: руководство для врачей / М.В. Эрман. – СПб.: СпецЛит – 2010. – 683 с.

## CLINICAL, LABORATORY AND GENEALOGICAL CHARACTERISTIC OF TUBULOPATHIES IN CHILDREN

**Belkevich A.G., Kozyro I.A., Sukalo A.V.**  
*Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus*

**Summary.** This article presents the characteristic of clinical, laboratory and genealogical data of patients with tubulopathies. Evaluated the most important indicators, based on which the diagnosis is made and effectiveness of therapy is controlled.

**Keywords:** tubulopathy, hypophosphatemia, alkaline phosphatase, creatinine, therapy.

Поступила 09.09.2016

## ОСОБЕННОСТИ ДИНАМИКИ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ УЧАЩИХСЯ I-II СТУПЕНЕЙ ОБУЧЕНИЯ

**Бобок Н.В., Борисова Т.С., Солган М.М., Балашенко А.А.**  
*УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь*

**Резюме.** В статье приведены данные о динамике состояния здоровья учащихся, получающих систематическое обучение в условиях учреждений общего среднего образования. Закономерности и тенденции изменения состояния здоровья 145 учащихся (75 мальчиков и 70 девочек) в динамике 8 лет обучения (рост числа резко дисгармонично развитых школьников за счет избыточной массы тела, хронизация патологических состояний, формирование школьно обусловленной патологии, ухудшение индекса «нездоровья» учащихся) подтвердили необходимость разработки и внедрения адресных здоровьесберегающих и коррекционных мероприятий, направленных на сохранение и улучшение состояния здоровья учащихся в условиях учреждений образования.

**Ключевые слова:** учащиеся, здоровье, учреждение образования, здоровьесбережение.

**Введение.** В соответствии с Программой деятельности Правительства Республики Беларусь на 2015 год, утвержденной постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 18 февраля 2015 года №110, начиная с 2015/2016 учебного года на III ступени общего среднего образования (10-11 классы) в учреждениях общего среднего образования введено профильное обучение, в рамках которого предусмотрено изучение отдельных учебных предметов на повышенном уровне, а также возможность проведения факультативных занятий профессиональной направленности. В успешной реализации профильного обучения заинтересованы не только все участники образовательного процесса в школе, но и учреждения профессионального образования, работодатели, государство в целом. Однако нельзя не учитывать тот факт, что не только уровень и качество образования, но и здоровье подростков, стоящих на пороге взрослой жизни, определяет кадровый потенциал, будущее экономики страны, здоровье будущих поколений, а неадекватные условия

образовательной среды могут явиться специфическим патогенетическим фактором риска для здоровья.

Начало школьного обучения совпадает с таким феноменом, как этап критического периода в развитии ребенка, когда качественные перестройки морфофункционального созревания базовых мозговых структур наиболее интенсивны и приходится на период смены социальных условий [1]. Так, поступление в школу приносит с собой целый комплекс новых воздействий на детский организм, адаптация к которым нередко сопряжена со значительным напряжением функционального состояния организма. Начальные формы «открытой» и «скрытой» дезадаптации могут перейти в прогрессирующие, приводящие к резкому ухудшению состояния здоровья.

Подростковый возраст также характеризуется незавершенностью физического, психофизиологического и психосоциального развития: на этапе позднего подросткового онтогенеза продолжают процессы перестройки регуляторных механизмов, в связи с чем организм обладает повышенной чувствительностью к действию факторов окружающей среды [1]. Таким образом, здоровье и обучение взаимосвязаны и взаимообусловлены: чем крепче здоровье учащихся, тем продуктивнее обучение, тем выше противостояние вероятному негативному воздействию извне, т.е. успешность адаптации к условиям среды. Вместе с тем, наиболее выраженный рост заболеваемости отмечается на возрастном отрезке, совпадающем с периодом получения систематического образования. Так, здоровье современных школьников характеризуется ростом социально-обусловленных и социально-значимых заболеваний, в том числе психических расстройств, нарушений обмена веществ, болезней эндокринной системы, нервной системы и органов чувств, системы кровообращения, а также существенным ростом хронической патологии [2]. При этом следует понимать, что недооценка отклонений в состоянии здоровья подростка может служить причиной ограничений в получении ими профессионального образования, при трудоустройстве и призыве на военную службу.

Поскольку процессы роста и развития, с одной стороны, подчиняются определенным биологическим законам, а с другой – взаимосвязаны с условиями среды обитания и регулируются при целенаправленном воздействии на организм ребенка, то результаты мониторинговых исследований состояния здоровья детей и подростков в динамике обучения могут быть использованы для осуществления целевой здоровьесберегающей деятельности в условиях учреждений образования.

*Цель работы:* выполнить мониторинг состояния здоровья учащихся в динамике 8 лет обучения (1-9 классы) для дальнейшего обоснования и разработки адресных мероприятий здоровьесбережения в условиях учреждения общего среднего образования.

**Материалы и методы исследования.** Для понимания особенностей реагирования организма ребенка на внешнесредовые факторы нами (по данным углубленных медицинских осмотров из учетной формы «История развития ребенка» – форма 112/у) ретроспективно оценена динамика здоровья 145 учащихся (75 мальчиков и 70 девочек) за период их обучения в 1–9 классах. Для характеристики состояния здоровья использован показатель патологической пораженности (частота хронических заболеваний, функциональных отклонений в процентах к общему числу обследованных) и индекс «нездоровья» (Инз), который является интегральным показателем, учитывающим как число

выявленных отклонений по органам и системам, так и выраженность патологического процесса. При расчете индекса «нездоровья» использована кодировочная система с учетом четырех градаций – четырехбалльная система формализованных экспертных оценок. Значения индекса могут колебаться от 0 до 1, где 0 – отсутствие изменений в состоянии здоровья, а 1 – наличие их со стороны всех обследуемых органов и систем. В дальнейшем значения Инз представлены в пределах от 0 до 100 для большей наглядности при оценке степени утраты здоровья каждым ребенком [3]. Физическое развитие изучено путем определения соматометрических (длина тела, масса тела, окружность грудной клетки) показателей с использованием унифицированных методик. Физическое развитие оценено центильным методом с использованием регионарных стандартов [4].

Первичная и статистическая обработка данных проводилась с использованием программного продукта «Microsoft Excel 2010», Statistica 6.0. Для оценки достоверности полученных результатов использован критерий Стьюдента. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования и обсуждение.** Интенсивные процессы роста и развития детского организма обостряют его чувствительность к воздействию неблагоприятных факторов среды обитания. Основа предупреждения ухудшения состояния здоровья – обеспечение профилактического пространства в условиях учреждения образования. Так, по данным исследований М.П. Захарченко и соавт. (1997), А.Г. Сухарева и соавт. (1997), благоприятные процессы роста и развития детского организма, расширение его адаптационных возможностей, снижение заболеваемости отмечаются лишь при оптимальных условиях обучения и воспитания [5, 6].

Распределение детей по группам здоровья позволило констатировать, что уже в начале обучения практически каждый третий ребенок характеризовался наличием одного или нескольких функциональных нарушений (II группа здоровья): 38,65% мальчиков и 34,65% девочек. Вместе с тем, за анализируемый период обучения (с I по II классы) наряду с незначительным уменьшением числа школьников II группы здоровья отмечен достоверный рост числа детей с хронической патологией: с 6,29% до 21,37% у мальчиков, и с 6,89% до 22,35% у девочек,  $p < 0,01$ .

Комплексная оценка состояния здоровья дает только его качественную характеристику, не учитывая при этом число измененных органов и систем: школьники, отнесенные к одной и той же группе здоровья, могут иметь количественно разные уровни «утраты здоровья». Поэтому, в целях наиболее объективного отражения степени «потери здоровья» каждым ребенком использован интегральный количественный показатель – индекс «нездоровья». Отмечаемый за период обучения с I по II ступень рост функциональных отклонений и хронических заболеваний в обследуемой группе детей и подростков отразился на количественной оценке здоровья: индекс «нездоровья» учащихся увеличился в 2,0 раза (с 9,52% в начальной школе до 20,31% в базовой,  $p < 0,05$ ). При этом индивидуальные показатели «утраты здоровья» достигли 28,7%.

Результаты исследования структуры заболеваемости позволяют определить приоритетность направлений профилактических мероприятий в детских коллективах. Так, в структуре патологической пораженности учащихся на всех ступенях обучения преобладают болезни костно-мышечной системы и системы

кровообращения: 17,93% и 11,38% – на I ступени обучения, 21,7% и 14,34% – на II ступени обучения, соответственно. Кроме того, в динамике обучения отмечен рост функциональных отклонений и хронических заболеваний зрительной системы: в 5,0 раз – у мальчиков (с 4,83% до 24,03%) и в 3,0 раза – у девочек (с 7,59% до 19,29%).

Физическое развитие – это динамический процесс изменения совокупности морфофункциональных свойств организма, характеризующих процессы роста и созревания, определяющих запас физических сил, выносливость и дееспособность ребенка. Физическое развитие определяет уровень здоровья, как индивидуума, так и коллектива в целом, и, поскольку обусловлено системным влиянием эндогенных и экзогенных факторов, является надежным и ранним информационным показателем санитарно-эпидемиологического неблагополучия [7]. При оценке уровня и гармоничности физического развития учащихся установлено наличие 44,21% средне гармонично развитых мальчиков и девочек на I ступени обучения и 38,83% – на II ступени. При этом, в динамике обучения на фоне достоверного уменьшения числа детей с нижесредним гармоничным физическим развитием (с 18,73% до 4,34%,  $p < 0,05$ ) отмечается значимое (в 10,0 раз) увеличение количества школьников со средним резко дисгармоничным физическим развитием, обусловленным избытком массы тела II степени (с 3,52% до 30,24%,  $p < 0,001$ ). Значимых гендерных различий выявлено не было.

#### **Выводы:**

1. Полученные достоверные данные (рост числа резко дисгармонично развитых школьников за счет избыточной массы тела, хронизация патологических состояний, формирование школьно обусловленной патологии, ухудшение индекса «нездоровья» учащихся) убедительно свидетельствуют о неблагоприятной динамике состояния здоровья школьников за период обучения.

2. Выявленные закономерности и тенденции состояния здоровья учащихся позволяют определить ведущие направления профилактических и коррекционных мероприятий в детских коллективах.

3. Поскольку в современном обществе школа представляет собой социальный институт, обязательный для каждого ребенка, это диктует необходимость создания в учреждениях образования здоровьесберегающего пространства, выполнения комплекса адресных мероприятий первичной (оптимизация внутришкольной среды, образовательного процесса, двигательной активности учащихся, организация рационального питания, формирование личной ответственности за здоровье) и вторичной (ранняя диагностика отклонений в состоянии здоровья и их коррекция в условиях учреждения образования) профилактики.

4. Высокая эффективность реализации профилактических мероприятий может быть достигнута только при тесном взаимодействии всех участников воспитательно-образовательного процесса, взаимодействующих в пределах должностных обязанностей и профессиональной компетентности на основе общего концептуального подхода по выполнению системы взаимосвязанных мероприятий, направленных на сохранение и укрепление здоровья детей (медицинские работники, педагоги, родители).

#### **Литература**

1. Безруких, М.М. Возрастная физиология: (Физиология развития ребенка): Учеб. пособие для студ. высш. пед. учеб. заведений / М. М. Безруких, В. Д. Сонькин, Д. А. Фарбер. – М.: Издательский центр «Академия», 2003. – 416 с.

2. О санитарно-эпидемиологической обстановке в Республике Беларусь в 2014 году: гос. доклад. – Минск, 2015. – 174 с.

3. Пронина, Т.Н. Количественная оценка состояния здоровья школьников / Т.Н. Пронина // Здоровье и окружающая среда: сб. науч. тр. по итогам выполнения ГНТП и ОНТП / ГУ «РНПЦГ». – Барановичи, 2005. – Вып. 6. – С. 359–362.

4. Ляликов, С.А. Таблицы оценки физического развития детей Беларуси: метод. рекомендации / С.А. Ляликов, С.Д. Орехов. – Гродно, 2000. – 67 с.

5. Захарченко, М.П. Диагностика в профилактической медицине / М.П. Захарченко [и др.]. – СПб. : МФИН (Международный Фонд Истории Науки), 1997. – 516 с.

6. Сухарев, А.Г. Факторы риска при оценке условий и организации учебно-воспитательного процесса: учебное пособие к семинарским занятиям / А.Г. Сухарев ; под ред. А.Г. Сухарева. – М.: Медицина, 1997. – 12 с.

7. Кучма, В.Р. Гигиена детей и подростков: учеб. / В.Р. Кучма [и др.]; под ред. В.Р. Кучмы – М.: Медицина, 2004. – 382 с.

## FEATURES OF THE DYNAMICS OF HEALTH STATUS OF PUPILS OF ELEMENTARY AND MIDDLE SCHOOL

**Babok N.V., Borisova T.S., Soltan M.M, Balashenko A.A.**

*Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus*

**Summary.** The article presents data on the dynamics of the health status of students during their systematic studying in the institutions of the General secondary education. Patterns and trends of the changing in the health status of 145 pupils (75 boys and 70 girls) in the dynamics of their 8 years of schooling (the increasing of the number of students with sharply disharmonious development due to their overweight, chronic pathological conditions, the formation of school-related disorders, worsening of the index of pupils' "not health") have confirmed need of using from the protection measures of health and correctional actions that are directed to preserving and improvement of a state of health of pupils in the conditions of the school.

**Keywords:** pupils, health, school, health-saving measures.

Поступила 29.09.2016

## ЧАСТОТА ЗАБОЛЕВАНИЙ КРУПНОВЕСНЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ В ПЕРВЫЕ ДВА ГОДА ЖИЗНИ

**Бутыгина В.Л., Сукало А.В., Солнцева А.В., Уварова Е.В., Прилуцкая В.А.,  
Горячко А.Н.**

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

**Резюме.** У доношенных младенцев с массой тела при рождении более 4 кг в сравнении с группой контроля частота заболеваний острыми респираторными инфекциями (ОРИ) и пищевой аллергией в 1-й год жизни не имела достоверных отличий. На 2-м году жизни у детей, родившихся крупновесными, установлен рост частоты ОРИ, обструктивного бронхита, острого отита в сравнении с 1-м годом и контролем.

**Ключевые слова:** крупновесные новорожденные, частота заболеваний.

**Введение.** Совершенствование медико-социальной помощи детям, повышение качества профилактической работы требуют изучения и анализа заболеваемости детей различных возрастных групп. Хронические заболевания, возникающие в возрасте от 3 до 6 лет, развивающиеся на фоне многократной острой патологии, в значительной степени определяют здоровье ребенка в дальнейшей жизни [1].

Ряд исследований подтверждает, что одним из факторов риска развития хронических заболеваний у взрослых, включая сахарный диабет 2-го типа, сердечно-сосудистые заболевания, патологию опорно-двигательного аппарата, психические расстройства, является ожирение в раннем возрасте [2, 3]. А. Skinner с соавт. выявили повышение маркеров воспаления у детей с этой патологией, что может быть связано с развитием системного вялотекущего воспалительного процесса [4].

У детей с избыточной массой тела и ожирением в возрасте 2 лет отмечен более высокий уровень респираторной заболеваемости и снижение навыков двигательной активности [5].

*Целью* исследования стал анализ структуры заболеваемости в первые два года жизни у детей, родившихся крупновесными.

**Материалы и методы исследования.** Группу исследования составили 73 пациента: 52 мальчика и 21 девочка с массой тела при рождении от 4,1 до 4,4 кг, Ме 4,2 в сроке гестации Ме 40,0 недель (от 39,0 до 40,0). Критериями исключения были: сахарный диабет, гестационный диабет с инсулинотерапией и другие декомпенсированные эндокринные и соматические заболевания у матери и/или диагностированные наследственные синдромы у ребенка.

Контрольную группу составили 29 здоровых доношенных новорожденных: 15 мальчиков и 14 девочек с массой тела при рождении от 3,3 до 3,7 кг, Ме 3,5 в сроке гестации Ме 39,0 недель (от 39,0 до 40,0).

При проспективном исследовании в раннем неонатальном периоде, в возрасте 1 месяца, 1 и 2 лет проводился анализ соматического и акушерского анамнеза матерей, клинико-лабораторные и инструментальные обследования детей с оценкой общего состояния и физического развития. Анализ заболеваемости осуществлялся ретроспективно.

Статистическая обработка результатов исследований проводилась с помощью стандартных пакетов программы Excel 2007 и статистической программы для обработки биомедицинских данных SPSS 17 (SPSSInc., USA). В работе применялись непараметрические методы статистики с определением медианы (Ме) и интерквартильного интервала между 25-м и 75-м перцентилями [P25–P75]. Для сравнения числовых данных двух независимых выборок использовался критерий Манна – Уитни.

**Результаты исследования и обсуждение.** Было установлено, что на 1-м году жизни заболело 97,3% детей исследуемой группы (71/73) и 93,1% (27/29) – контрольной. Частота заболеваний в группах в этот период не имела значимых различий ( $p > 0,05$ ). В структуре преобладали ОРИ (69,5% в группе исследования, 66,7% – в контрольной) и пищевая аллергия (23,4% и 31,6% соответственно). В исследуемой группе зарегистрировано 2 случая пневмонии, 5 – обструктивного бронхита, 1 – инфекции мочевыводящих путей (ИМВП). 15 младенцев (24,2%), родившихся крупновесными, на 1-м году жизни перенесли ОРИ более 4 раз.



С учетом неболевших детей индекс здоровья на 1-м году жизни у младенцев группы исследования составил 2,7% (2/73), контрольной – 6,9% (2/29) ( $p=0,321$ ), в 2 года соответственно 2% (1/49) и 8,3% (2/24) ( $p=0,133$ ).

Катамнестическое исследование заболеваемости детей в 2-летнем возрасте было проведено у 49 пациентов исследуемой группы и 24 – контрольной. У 98% детей (48/49), родившихся крупновесными, установлено 70 случаев заболеваний; в группе контроля у 91,7% пациентов (22/24) – 20. В сравнении с показателями 1-го года жизни на 2-м частота заболеваний снизилась в группе исследования в 1,4 раза, в контрольной – в 2,4 раза и составила соответственно 1428,6‰ и 833,3‰ ( $\chi^2=9,1$ ;  $p=0,007$ ). Результаты катамнестического анализа частоты выявленной патологии у 2-летних детей представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1 – Катамнестический анализ частоты выявленной патологии у 2-летних детей исследуемой группы в сравнении с 1-м годом жизни

Клинический диагноз	Группа исследования				$\chi^2$	p
	в 2 года (n=49)		в 1 год (n=49)			
	число заболеваний	частота (‰)	число заболеваний	частота (‰)		
ОРИ	39	795,9±57,58	26	530,6±71,29	7,090	0,007
Острый отит	8	163,3±52,8	0	0–8,7	8,541	0,003
Аденоидит	3	61,2±34,25	0	0–8,7	3,033	0,125
Пневмония	1	20,4±20,20	2	40,8±28,27	0,366	0,492
Обструктивный бронхит	9	183,7±55,3	2	40,8±28,27	4,863	0,028
ИМВП	7	142,9±49,9	1	20,4±20,20	4,771	0,032
ОКИ	0	0	18	367,3±68,87	22,56	<0,0001
Детские инфекции	2	40,8±28,27	0	0–8,7	2,000	0,253
Всего	69	1408,2±7,6	49	1000,0±8,7	7,55	<0,05

Примечание – ОКИ – острая кишечная инфекция.

Таблица 2 – Катамнестический анализ частоты выявленной патологии у 2-летних детей исследуемой группы в сравнении с контрольной

Клинический диагноз	Группа				$\chi^2$	p
	исследуемая (n=49)		контрольная (n=24)			
	число заболеваний	частота (‰)	число заболеваний	частота (‰)		
ОРИ	39	795,9±57,58	7	291,7±92,78	4,208	0,035
Острый отит	8	163,3±52,80	1	41,7±40,79	2,440	0,114
Аденоидит	3	61,2±34,25	0	0	1,628	0,278
Пневмония	1	20,4±20,20	1	41,7±40,79	0,227	0,571
Обструктивный бронхит	9	183,7±55,32	1	41,7±40,79	3,025	0,048
ИМВП	1	20,4±20,20	0	0	0,528	0,658
ОКИ	7	142,9±49,99	9	375,2±98,82	4,406	0,038
Детские инфекции	2	40,8±28,27	1	41,7±40,79	0,001	0,731
Всего	70	1428,6±7,6	20	833,3±76,07	9,1	0,007

У детей, родившихся крупновесными, на 2-м году жизни установлен рост частоты ОРИ ( $\chi^2=7,1$ ;  $p=0,007$ ), обструктивного бронхита ( $\chi^2=4,9$ ;  $p=0,028$ ) и острого отита ( $\chi^2=8,5$ ;  $p=0,003$ ) в сравнении с 1-м годом жизни и контролем.

**Выводы.** Частота заболеваний у младенцев обеих групп в 1 год не имела значимых отличий ( $\chi^2=1,3$ ;  $p=0,617$ ). В структуре заболеваемости по распространенности первые 2 места принадлежали острым респираторным инфекциям и пищевой аллергии.

На 2-м году жизни у детей, родившихся крупновесными, установлено увеличение частоты ОРИ ( $\chi^2=7,1$ ;  $p=0,007$ ), обструктивного бронхита ( $\chi^2=4,9$ ;  $p=0,028$ ) и острого отита ( $\chi^2=8,5$ ;  $p=0,003$ ) в сравнении с 1-м годом и контролем. У детей исследуемой группы с возрастом отмечено нарастание частоты инфекции мочевыводящих путей ( $\chi^2=4,771$ ;  $p=0,032$ ). Всё это может быть связано с развитием системного вялотекущего воспалительного процесса.

### Литература

1. Кравченко, И.А. Заболеваемость детей дошкольного возраста, по данным выборочного исследования/ И.А. Кравченко // Детская больница. – 2013. – №2. – С. 6-8.
2. Moreno, L. A. Epidemiology of obesity in children and adolescents / L. A. Moreno, I. Pigeot, W. Ahrens. – N.-Y. : Springer ; Business Media, 2011. – 500 p.
3. Preventing of childhood obesity during infancy in UK primary care: a mixed methods study of HCP's knowledge, beliefs and practice / S. Redesell [et al.] // BMC Fam. Pract. – 2011. – № 12. – P. 54–79.
4. Multiple markers of inflammation and weight status: cross-sectional analysis throughout childhood / A. Skinner [et al.] // Pediatrics. – 2010. – Vol. 125, № 4. – P. e801–e809.
5. Morbidity of overweight (>85th percentile) in the first 2 years of life / R. Shibli [et al.] // Pediatrics. – 2008. – Vol. 122, № 2. – P. 267–272.

## FREQUENCY OF DISEASES IN LARGE FOR GESTATIONAL AGE (LGA) NEWBORNS IN THE FIRST TWO YEARS OLD

**Butyhina V.L., Sukalo A.V., Solntsava A.V., Uvarova E.V., Prilutskaya V.A., Harachka A.N.**

*Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus*

**Summary.** Full-term infants with birth weight more than 4 kg did not have significant differences rate of acute respiratory infections (ARI) and food allergies in the 1 year old compared with the control group. The growth of frequency of ARI, obstructive bronchitis, acute otitis were established in the 2 years old in LGA compared to the 1 year old and control.

**Keywords:** large for gestational age (LGA) newborns, frequency of diseases.

Поступила 02.09.2016

# ИНТЕГРАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ КОМПЕНСАЦИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ КОНСТРИКЦИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ СОСУДОВ У ДЕТЕЙ С ПИЕЛОНЕФРИТАМИ: РОЛЬ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ

Вильчук К.У.

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

**Резюме.** У детей с пиелонефритами и с выраженной констрикторной реакцией периферических сосудов на фоне сниженной NO-синтазной активности эндотелия ( $p < 0,001$ ) наблюдали более высокий уровень систолического ( $p < 0,01$ ), диастолического ( $p < 0,01$ ) и среднего артериального давления ( $p < 0,01$ ), активацию хронотропной функции сердца ( $p < 0,01$ ) и существенное удлинение времени медленного наполнения сосудов кровью ( $p < 0,01$ ). Впервые установленную роль интегральных механизмов центральной гемодинамики в компенсации эндотелиальной констрикции периферических сосудов у детей с пиелонефритами следует учитывать при разработке программ профилактики вторичной артериальной гипертензии у данной категории детей.

**Ключевые слова:** дети, пиелонефрит, эндотелий, центральная гемодинамика.

**Введение.** Частота патологии органов мочевой системы у детей занимает второе место после заболеваний респираторного тракта 2,9–3,4% [1-4]. Основную часть из них (1,5%) составляют микробно-воспалительные заболевания мочевой системы (включая острые и хронические пиелонефриты) [5], являясь предиктором вторичной (или симптоматической) артериальной гипертензии [6-8]. Нами не обнаружено работ, в которых анализировалась бы роль интегральных механизмов центральной гемодинамики в компенсации эндотелиальной констрикции периферических сосудов у детей с пиелонефритами. Не установлена роль эндотелия на ранних этапах развития симптоматической артериальной гипертензии у детей с пиелонефритами.

*Цель исследования:* установить роль интегральных механизмов центральной гемодинамики в компенсации эндотелиальной констрикции периферических сосудов у детей с пиелонефритами.

**Материалы и методы исследования.** Под наблюдением находились 100 детей обоего пола с пиелонефритами. В первую исследуемую группу были объединены дети с пиелонефритом с дисфункцией эндотелия ( $n=80$ ), а во вторую ( $n=20$ ) – дети с пиелонефритом без дисфункции эндотелия. Третью группу составили 40 практически здоровых детей. Группы обследованных детей не отличались между собой по возрастному и массо-ростовому показателям ( $p > 0,05$ ).

У всех пациентов в начале и в конце госпитализации осуществлена оценка NO-синтазной активности эндотелия сосудов, изучены параметры центральной и периферической гемодинамики и функциональное состояние почек.

Оценку NO-синтазной активности эндотелия сосудов у детей определяли в условиях реовазографического исследования пульсового кровотока (ПК) предплечья в тесте с реактивной гиперемией по общепринятой методике [9] в модификации [10]. Степень выраженности зависимой от эндотелия дилатации сосудов в тесте с реактивной гиперемией определяли по уровню максимального увеличения пульсового кровотока ( $\Delta PK_{\text{макс.}}$ ) в предплечье в первые 2 минуты после 4-х минутной компрессии плечевой артерии («Импекард-3 Сигма»,

Республика Беларусь). Увеличение пульсового кровотока в предплечье 10% и менее на стадии реактивной гиперемии трактовали как снижение NO-синтазной активности эндотелия [9].

Измерение артериального давления (АД) манометрическим методом осуществляли трехкратно, рассчитывали средний уровень систолического и диастолического АД [8]. Диагностика повышенного и пониженного АД проводилась по процентильным сеткам в соответствии с возрастом, полом и ростом пациента [6, 8, 10]. Уровень АД у детей равный 10-й – 90-й процентилям трактовали как нормальный, между 90-й и 95-й процентилями – как предгипертензия, или «высокое нормальное артериальное давление», а уровень АД у детей выше 95-й процентиля считали признаком АГ. У подростков старше 12 лет уровень АД, соответствующий 120/80 мм рт.ст., также трактовали как предгипертензия, даже если его значения были меньше 90-й процентиля. Уровень АД у детей между 10-й и 5-й процентилями трактовали как предгипотензия, или «низкое нормальное артериальное давление». Принятие окончательного решения осуществляли по средним значениям систолического и диастолического АД, полученным при трехкратном его измерении в разные дни.

Оценка центральной гемодинамики осуществлена методом импедансной реокардиографии («Импекард-3 Сигма», Республика Беларусь). Исследованы основные показатели центральной гемодинамики: частота сердечных сокращений в мин., ударный объем крови (УОК) в мл, минутный объем кровообращения л в мин. и в автоматическом режиме рассчитано среднее артериальное давление – в мм рт. ст. [10].

Оценку состояния периферической гемодинамики также осуществляли методом реовазографии по времени быстрого наполнения (ВБН) крупных артерий (в сек.) и времени медленного наполнения (ВМН) средних и мелких артерий пальцев кисти рук (в сек.) с последующей оценкой исходного вегетативного тонуса (ИВТ) сосудов [10]. Полученные результаты обработаны статистически с использованием методов непараметрической статистики.

**Результаты исследования и обсуждение.** Максимальный прирост пульсового кровотока в предплечье после окклюзионной пробы по сравнению с группой практически здоровых детей, у которых величина его была равной 21 (17–23)%, в группе пациентов с пиелонефритами и с дисфункцией эндотелия составила 5 (3,5–7)%, ( $p < 0,001$ ), а у детей с пиелонефритами, не имеющих дисфункции эндотелия – 15,5 (12,5–18)% ( $p > 0,05$ ).

Динамика показателей центральной гемодинамики (таблица 1) свидетельствует, что в 1 группе детей с пиелонефритами и с дисфункцией эндотелия частота сердечных сокращений оказалась ниже, а ударный объем крови – выше, чем во 2 группе ( $p < 0,05$ ).

Таблица 1 – Показатели центральной гемодинамики у пациентов с пиелонефритами

Группы детей	ЧСС (в мин)	УОК (мл)
Пациенты с пиелонефритами с дисфункцией эндотелия (группа 1, n=80)	85,5±12,56	62,9±18,21
Пациенты с пиелонефритами без дисфункции эндотелия (группа 2, n=20)	88,7±12,70*	57,0±19,39*
Группа сравнения (группа 3, n=40)	80,4±10,13	68,4±15,27

Примечание: Данные в таблице представлены в виде: М ± STD, где М – среднее значение показателя, STD – стандартное отклонение средней величины.

Условные обозначения: \*, \*\*, \*\*\* – статистически значимые различия показателей 1, 2 опытных групп пациентов и группы сравнения –  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$  и  $p < 0,001$ , соответственно. #, ##, ### – статистически значимые различия показателей 1 и 2 опытных групп пациентов –  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$  и  $p < 0,001$ , соответственно.

Показатели систолического, диастолического и среднего артериального давления (таблица 2) у детей с дисфункцией эндотелия ( $p < 0,05$ ), оказались более высокими, а без дисфункции эндотелия – более низкими ( $p < 0,01$ ), чем в группе сравнения.

Таблица 2 – Уровень систолического (АДс), диастолического (АДд) и среднего (САД) артериального давления (мм рт. ст.) у пациентов с пиелонефритами

Группы детей	САД	АДс	АДд
Пациенты с пиелонефритами с дисфункцией эндотелия (группа 1, n=80)	80 (73-87)**	120 (113-125)**	80 (70-85)**
Пациенты с пиелонефритами без дисфункции эндотелия (группа 2, n=20)	69 (65-74) ***##	108 (100-115) ***##	60 (60-70) ***##
Группа сравнения (группа 3, n=40)	72 (68-80)	115 (105-120)	70 (65-75)

Примечание: данные представлены в виде Me (25–75), где Me – медиана показателя, (25–75) – интерквартильный размах показателя. Условные обозначения: см. таблицу 1.

Уровень систолического, диастолического и среднего артериального давления у детей с дисфункцией эндотелия был существенно выше, чем у пациентов, не имеющих дисфункции эндотелия ( $p < 0,01$ ).

У детей с дисфункцией эндотелия значения АД находились между 90-й и 95-й процентилями (для соответствующего возраста, пола и роста пациента), а его уровень трактовали как предгипертензия или «высокое нормальное артериальное давление».

В подгруппе пациентов с дисфункцией эндотелия выявлены корреляционные зависимости (по критерию SpearmanRank) между максимальным пульсовым кровотоком с частотой сердечных сокращений ( $R = 0,17$ ,  $p < 0,05$ ), ударным объемом сердца ( $R = -0,19$ ,  $p < 0,02$ ) и минутным объемом кровообращения ( $R = -0,19$ ,  $p < 0,001$ ).

Так же в данной подгруппе пациентов выявлены отрицательные корреляционные зависимости между максимальным пульсовым кровотоком с уровнем систолического ( $R = -0,37$ ,  $p < 0,001$ ), диастолического ( $R = -0,38$ ,  $p < 0,001$ ) и среднего артериального давления ( $R = -0,37$ ,  $p < 0,001$ ).

Выявленная вазоконстрикторная направленность гемодинамики сохранилась при исследовании периферической гемодинамики – время медленного наполнения сосудов кровью оказалось более удлиненным у пациентов с дисфункцией эндотелия, а время быстрого наполнения сосудов – более коротким у пациентов без дисфункции эндотелия. Соответственно, коэффициент соотношения времени быстрого наполнения к времени медленного наполнения сосудов оказался более высоким (почти в два раза) у пациентов с дисфункцией эндотелия. Это свидетельствует о преобладании процессов периферической вазоконстрикции сосудов ( $p < 0,05$ ) (таблица 3) у пациентов с дисфункцией эндотелия.

Таблица 3 – Типы исходного вегетативного тонуса у пациентов с пиелонефритами

Группы детей	Показатели, характеризующие ИВТ		
	ВМН (сек)	ВБН (сек)	ВБН/ВМН (ед)
Пациенты пиелонефритами с дисфункцией эндотелия (группа 1, n=80)	0,053±0,013 <sup>###</sup>	0,026±0,006 <sup>###</sup>	2,1±0,57 <sup>###</sup>
Пациенты пиелонефритами без дисфункции эндотелия (группа 2, n=20)	0,041±0,015	0,032±0,005 <sup>#</sup>	1,3±0,036 <sup>##</sup>
Группа сравнения (группа 3, n=40)	0,034±0,013	0,035±0,006	1,0±0,042

Примечание: смотри таблицу 1.

В подтверждение этого в группе пациентов с дисфункцией эндотелия выявлены корреляционные зависимости (по критерию SpearmanRank) между максимальным пульсовым кровотоком и временем медленного кровенаполнения мелких и средних артериальных сосудов ( $R=0,21$ ,  $p<0,01$ ), а так же со временем быстрого кровенаполнения крупных артериальных сосудов ( $R=-0,32$ ,  $p<0,01$ ).

**Заключение.** У детей с пиелонефритами с дисфункцией эндотелия компенсация патологической вазоконстрикции обеспечивается повышением уровня систолического, диастолического и среднего артериального давления и удлинением времени медленного наполнения сосудов кровью.

У пациентов с дисфункцией эндотелия выявлены обратные корреляционные зависимости между максимальным пульсовым кровотоком с уровнем систолического ( $p<0,001$ ), диастолического ( $p<0,001$ ), среднего артериального давления ( $p<0,001$ ) и прямая корреляционная зависимость с временем медленного кровенаполнения мелких и средних артериальных сосудов ( $p<0,01$ ), что подтверждает изложенное выше.

Полученные результаты могут быть использованы для предупреждения развития вторичной артериальной гипертензии у детей с пиелонефритами.

### Литература

1. Детская нефрология / под ред. Н. Сигела. – Москва, Практика, 2006. – 335с.
2. Здравоохранение в Республике Беларусь // Официальный статистический сборник за 2004 г. – Мн.: ГУРНМБ. – 2005. – 356 с.
3. Kanellopoulos, T. A. First urinary tract infection in neonates, infants and young children: a comparative study // *Pediatr. Nephrol.* – 2006. – V. 21(8). – P. 1131 – 1137.
4. Кушніренко, С. В. Клинико-биохимические аспекты хода острого и хронического пиелонефрита у детей и коррекция нарушений метаболизма в комплексном лечении: Автореф. дис... канд. мед.наук: 14. 01. 10 // Ин-т педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины. – К., 2003.
5. Игнатова, М.С. Диагностика и лечение нефропатий у детей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 336 с.
6. Беляева, Л.М. Артериальные гипертензии у детей и подростков. – Мн.: «Белорусская наука» – 2006. – 162 с.
7. Александров, А.А. Эпидемиология и профилактика повышенного артериального давления у детей и подростков / А.А. Александров, В.Б. Розанов // *Российский педиатрический журнал.* – 1998. – № 2. – С.16–20.
8. National high blood pressure education program working group on high blood pressure in children and adolescents / The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents//*Pediatrics.* – 2004. – V.114. – P. 555–576.

9. Celemajer, D.S. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D.S. Celemajer, K.E. Sorensen, V.M. Gooch et al. // Lancet. – 1992. – V.340. – P.1111–1115.

10. Максимович, Н.А. Диагностика, коррекция и профилактика дисфункции эндотелия у детей с расстройствами вегетативной нервной системы. – Гродно: ГрГМУ, 2010. – 212 с.

## INTEGRAL COMPENSATION MECHANISMS OF ENDOTHELIAL CONSTRICTION OF PERIPHERAL VASCULAR DISEASE IN CHILDREN WITH PYELONEPHRITIS: THE ROLE OF CENTRAL HEMODYNAMICS

**Vilchuk K.U.**

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

**Summary.** In children with pyelonephritis with severe peripheral vascular constrictor reaction against the backdrop of reduced endothelial no-synthase activity ( $p < 0,001$ ) were observed higher levels of systolic ( $p < 0,01$ ), diastolic ( $p < 0,01$ ) and mean arterial pressure ( $p < 0,01$ ), the activation of chronotropic cardiac function ( $p < 0,01$ ) and a significant prolongation of time slowly filling with blood vessels ( $p < 0,01$ ). The first set of the integral role of the mechanisms of central hemodynamics in compensation endothelial constriction of peripheral vascular disease in children with pyelonephritis should be considered when developing programs for the prevention of secondary hypertension in this group of children.

**Keywords:** children, pyelonephritis, endothelium, central hemodynamics.

Поступила 30.09.2016

## ЧАСТОТА И СТРУКТУРА АЛИМЕНТАРНО-ЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

**Гнедько Т.В., Берестень С.А., Ковшун Д.С.**

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

**Резюме.** Ретроспективный анализ заболеваемости детей первого года жизни в Республике Беларусь установил ее динамическое снижение до 157007,16 случаев на 100000 детского населения к 2015 году. Отрицательная направленность изменений отмечена для частоты алиментарно-зависимых состояний, включая железодефицитные анемии, рахит, белково-энергетическую недостаточность и атопический дерматит. У детей этого возраста в доле структуры заболеваний, обусловленных алиментарным фактором, преобладали железодефицитные анемии без достоверных изменений удельного веса в динамике 2010-2015 годов.

**Ключевые слова:** дети, заболеваемость, алиментарно-зависимые состояния.

**Введение.** Питание является одним из важнейших факторов, определяющих здоровье ребенка, начиная с периода новорожденности и младенчества. Характер вскармливания младенца предопределяет (программирует) особенности его

метаболизма на протяжении всей последующей жизни, и, как следствие, предрасположенность к определенным заболеваниям и особенностям их течения [1]. Правильное питание должно удовлетворять потребности детей не только в макронутриентах (белки, жиры и углеводы) и энергии, но и микронутриентах (витамины и минералы), в соответствии с физиологическими потребностями [2]. Нарушения питания могут увеличить риск развития целого ряда заболеваний, таких как аллергические болезни, ожирение, метаболический синдром, остеопороз и некоторые другие, что подтверждается ростом частоты случаев, тяжестью течения и многочисленными неблагоприятными последствиями [3]. Эпидемиологические исследования показывают, что распространенность аллергических реакций и заболеваний продолжает возрастать, особенно в развитых странах [4]. Одной из наиболее вероятных причин этого считается повышенное поступление сенсибилизирующих агентов с пищей. Важными факторами риска развития аллергии являются также изменения колонизации кишечника новорожденных детей за счет широкого использования антибиотиков, отсроченного первого прикладывания к груди матери, снижения микробной стимуляции организма на ранних этапах жизни ребенка, что ведет к задержке созревания иммунной системы [5]. Установлено, что общая распространенность пищевой аллергии составляет 1–2,5%. Наибольшая ее частота отмечалась среди детей первых 2 лет жизни, когда она достигала 6–8%. В старших возрастных группах ее распространенность уменьшалась и у взрослых она составляла около 2% [6]. Поражение кожи, известное как атопический дерматит, представляет собой хронически протекающее заболевание, характеризующееся зудом и воспалением кожи [7]. Исследования показали, что у 65% людей, страдающим этим заболеванием, ранняя симптоматика проявлялась еще в младенчестве [8]. Проведение профилактики аллергических заболеваний на первом году жизни возможно путем диетической коррекции, но эффект зависит также от генетических факторов.

При недостаточном поступлении железа, повышенных потерях или нарушенного его всасывания возможно развитие железодефицитной анемии. Нередко причиной дефицита железа является недостаточное содержание его в пищевом рационе. В детской популяции распространенность недостаточности железа может достигать 30–60% у детей раннего возраста и при длительном дефиците приводит к замедлению моторного развития, психологическим и поведенческим нарушениям [3]. Одним из основных патогенетических факторов рахита является недостаточное потребление с пищей витамина D, кальция, фосфора, а также других необходимых для образования гормональных форм витамина D минеральных элементов, особенно меди, цинка, витаминов группы В и аскорбиновой кислоты [3].

Исходя из общности алиментарного фактора и времени манифестации этих заболеваний у детей первого года жизни, нами изучена заболеваемость детей первого года жизни в Республике Беларусь алиментарно-зависимыми состояниями.

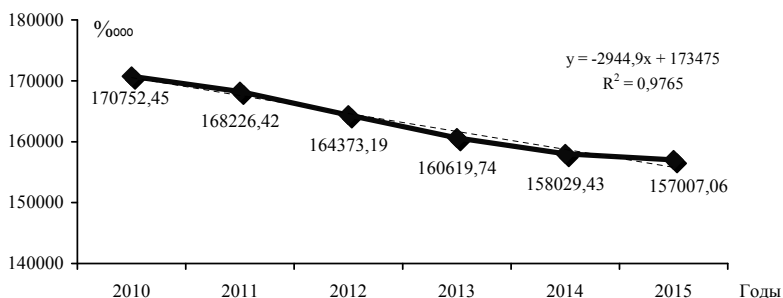
*Цель работы:* изучить частоту и структуру алиментарно-зависимых заболеваний среди детей первого года жизни в Республике Беларусь за период 2010–2015 годы.

**Материалы и методы исследования.** Изучена заболеваемость детей первого года жизни в Республике Беларусь и распространенность среди них



алиментарно-зависимой патологии за период 2010–2015 годы по данным государственной статистической отчетности («Отчет о медицинской помощи детям», форма 1 – дети (Минздрав)) на 100 000 детского населения. Динамика оценивалась по направленности линии тренда при обработке данных методом аппроксимации и сглаживания с расчетом величины достоверности  $R^2$ . Структуру алиментарно-зависимых состояний составили следующие нозологические формы заболеваний и классов по МКБ-10: железодефицитная анемия (D50), белково-энергетическая недостаточность (E43-46), рахит (E55), в т.ч. рахит активный (E55.0), атопический дерматит (L20), гастрит, дуоденит (K29), диспепсия и другие болезни желудка и 12-перстной кишки (K30-31), неинфекционный энтерит и колит (K50-52). Проведен структурный анализ заболеваемости детей в возрасте до 1 года и алиментарно-зависимых состояний с расчетом их удельного веса (%) и отдельных нозологических форм среди всех заболеваний. Результаты обследования обработаны при помощи программного обеспечения Windows, Excel.

**Результаты исследования и обсуждение.** Показатель общей заболеваемости детей первого года жизни в Республике Беларусь за анализируемый период достоверно уменьшился до 157007,06 на 100 000 детского населения ( $R^2 = -0,9765$ ). Данные и направленность динамических изменений этого показателя представлены на рисунке 1.



**Рисунок 1 – Показатель общей заболеваемости детей первого года жизни в Республике Беларусь за 2010–2015 годы**

Основы целого ряда заболеваний, которые снижают качество жизни детей и взрослых, программируются еще в период внутриутробного развития и на первом году жизни и связаны с питанием младенца [9].

При анализе частоты алиментарно-зависимых заболеваний среди детей в возрасте до 1 года установлено ее снижение ( $R^2 = -0,82$ ) за период 2010–2015 годов в Республике Беларусь с наиболее высоким уровнем в 2012 году и наименьшим – в 2015 году. Динамика показателей заболеваемости у детей первого года жизни алиментарно-зависимыми состояниями представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Динамика показателей заболеваемости у детей в возрасте до 1 года алиментарно-зависимыми состояниями на 100 000 детского населения Республики Беларусь за период 2010–2015 гг.

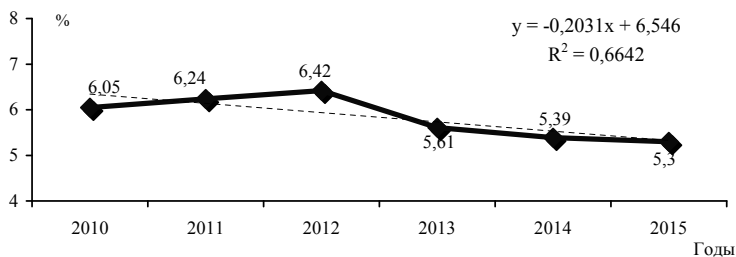
Наименование классов и отдельных болезней	Код по МКБ-10	Годы						R <sup>2</sup>
		2010	2011	2012	2013	2014	2015	
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Железodefицитные анемии	D50	6119,20	6088,37	6207,48	5187,21	4958,84	4925,03	-0,81
Белково-энергетическая недостаточность	E43-46	216,21	214,95	207,85	139,06	134,78	134,0	-0,83
Рахит	E55	1084,82	1036,54	953,49	769,64	729,37	601,32	-0,97
В т.ч. рахит активный	E55.0	954,91	922,86	852,83	706,67	665,39	511,42	-0,96
Атопический дерматит	L20	1920,25	1935,51	1988,07	1862,01	1568,78	1517,28	-0,73
Болезни органов пищеварения	K00-92	995,69	1217,10	1203,28	1050,39	1132,01	1146,66	0,05
В т.ч. диспепсия и др. болезни 12-перстной кишки	K30-31	587,93	652,50	809,95	806,37	758,37	747,19	0,45
В т.ч. неинфекционный энтерит, колит	K50-52	407,76	515,88	375,62	228,27	346,34	384,20	0,20
Алиментарно-зависимые состояния	D50+ E43-46+E 55+ L20+ K00-92	10336,16	10492,48	10560,16	9008,30	8523,78	8324,29	-0,82

Среди младенческих заболеваний, обусловленных алиментарным фактором, преобладала железодефицитная анемия, распространенность которой в 2010 году была наиболее высокой и регистрировалась в 6119,20 случаях на 100 000 детского населения с достоверным снижением до 4925,03‰ к 2015 году ( $R^2=-0,81$ ). Атопический дерматит по частоте встречаемости у детей этого возраста отмечался реже и занимал второе место с максимальным количеством случаев в 2012 году (1988,07‰) и минимальным в 2015 году (1517,28 случаев на 100 000 детского населения). Направленность эпидемиологических изменений этой патологии определялась снижением с коэффициентом  $R^2=-0,73$  при линейной аппроксимации динамического ряда. С меньшей и стабильной частотой регистрировались болезни органов пищеварения среди всех алиментарно-зависимых состояний у детей до 1 года жизни. Динамическое достоверное снижение показателей заболеваемости детей младенческого возраста белково-энергетической недостаточностью и рахитом достигнуто за анализируемый период с минимальными показателями в 2015 году, уровень которых почти в 2 раза был ниже, чем в стартовом году исследования.

Изучение долевой структуры отдельных нозологических форм алиментарно-зависимых заболеваний определяет вектор и резерв медицинской профилактики болезней в текущем и более старшем возрасте.

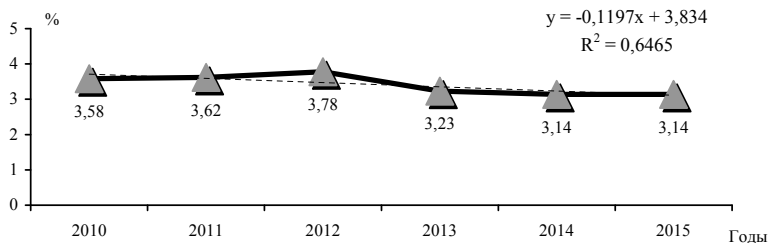
Проведен структурный анализ удельного веса отдельных форм среди общего числа заболеваний, зарегистрированных у детей первого года жизни в Республике Беларусь за период 2010–2015 гг.

Доля алиментарно-зависимых состояний в структуре всех заболеваний детей первого года жизни в Республике Беларусь за анализируемый период представлена на рисунке 2. Наибольший удельный вес этих состояний отмечался в 2012 году и составил 6,42%, наименьший – в 2015 году (5,3%) с тенденцией к снижению в динамике.



**Рисунок 2 – Удельный вес алиментарно-зависимых состояний среди всех заболеваний у детей первого года жизни**

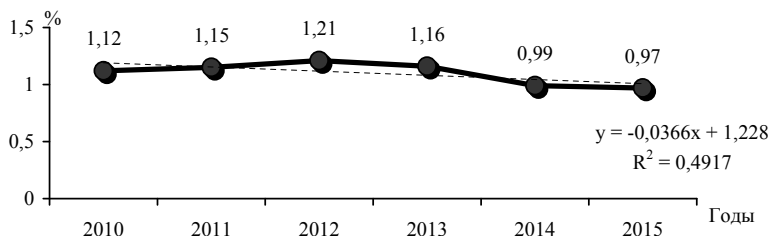
В структуре заболеваний, обусловленных алиментарным фактором, преобладала железодефицитная анемия, доля которой регистрировалась в диапазоне изменений от 3,78% в 2012 году до 3,14% в 2014–2015 годах с тенденцией к уменьшению, что представлено на рисунке 3.



**Рисунок 3 – Удельный вес железодефицитных анемий среди всех заболеваний у детей в возрасте до 1 года**

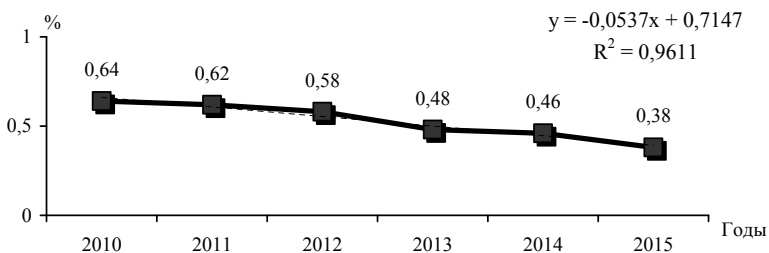
По опубликованным данным среди детей раннего возраста с атопическим дерматитом пищевая аллергия была выявлена у 83% и обосновано использование элиминационной диеты у этих пациентов для снижения активности воспалительного кожного процесса и уменьшения количества обострений [10].

Долевая часть атопического дерматита в структуре заболеваний младенцев республики составила около 1% на протяжении анализируемых лет с минимальным показателем в 2015 году (0,97%), что представлено на рисунке 4.



**Рисунок 4 – Удельный вес атопического дерматита среди всех заболеваний у детей в возрасте до 1 года**

Достоверное уменьшение удельного веса рахита было отмечено у детей младенческого возраста за период исследования с 0,64% в 2010 году до 0,38% к 2015 году ( $R^2=0,96$ ), что обусловлено проведением эффективной профилактики этого заболевания. Данные о динамике удельного веса рахита представлены на рисунке 5.



**Рисунок 5 – Удельный вес рахита среди всех заболеваний у детей в возрасте до 1 года**

Отмечался стабильный удельный вес болезней органов пищеварения, диапазон колебаний которых был от 0,58% в 2010 году до 0,73% в 2015 году.

Процентная доля белково-энергетической недостаточности среди заболеваний детей первого года жизни в Республике Беларусь определялась на низком уровне около 0,1% и за последние три года не превысила этой частоты.

**Заключение.** Ретроспективный анализ заболеваемости детей первого года жизни в Республике Беларусь установил ее динамическое снижение до 157007,16 случаев на 100 000 детского населения к 2015 году. Отрицательная направленность изменений отмечена для частоты алиментарно-зависимых состояний, включая железодефицитные анемии, рахит, белково-энергетическую недостаточность и атопический дерматит. У детей этого возраста в долевой

структуре заболеваний, обусловленных алиментарным фактором, преобладали железодефицитные анемии без достоверных изменений удельного веса в динамике 2010-2015 годов.

#### **Литература**

1. Захарова, И.Н. Отдаленные последствия неправильного вскармливания детей / И.Н. Захарова, Ю.А. Дмитриева, Е.Н. Суркова // Вопросы практической педиатрии. – 2010. – №4. – С. 52–57.
2. Спиричев, В.Б. Недостаток микронутриентов в питании детского населения и пути его коррекции / В.Б. Спиричев, А.Н. Завьялова, С.А. Колесникова, Е.М. Булатова // Клиническое питание. – 2006. – №3. – С. 18–20.
3. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. – Москва: Союз педиатров России. – 2011. – С. 5.
4. Bach, J.F. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic disease / J.F. Bach // N. Engl. J. Med. – 2002. – V.347. – P. 911–920.
5. Макарова, С.Г. Профилактика пищевой аллергии в раннем детском возрасте / С.Г. Макарова, Т.Э. Боровик, И.М. Гусева, Г.В. Яцък, О.Л. Лукоянова // Вопросы современной педиатрии. – 2006. – №5 (4). – С. 69–74.
6. Sicherer, S.H. Food allergy / S.H. Sicherer, H.A. Sampson // J.Allergy Clin. Immunol. – 2006. – V.117 (2 Suppl Mini-Primer). – P. 470–475.
7. US Department of Health and Human Services and National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Disease. Atopic Dermatitis. Bethesda, Maryland, National Institutes of Health. – 2003. – Report No: NIH Publication No 03–4272.
8. Niggemann, B. Outcome of double-blind, placebo-controlled food challenge tests in 107 children with atopic dermatitis / B. Niggemann, B. Sielaff, K. Beyer et al. // Clin. Exp. Allergy. – 1999. – V.29. – P. 48–54.
9. Нетребенко, О.К. Профилактическая медицина: питание младенца и программирование / О.К. Нетребенко, С.Е. Украинцев, М.И. Дубровская // Педиатрия. – 2016. – Т.95. – №2. – С. 124–132.
10. Варламов, Е.Е. Клиническое значение, прогноз течения и эффективность лечения пищевой аллергии у детей раннего возраста с атопическим дерматитом / Е.Е. Варламов // Автореф. дисс. к.м.н. – Москва, 2009. – 31 с.

## **FREQUENCY AND STRUCTURE OF NUTRITION-RELATED DISEASES IN INFANTS IN BELARUS**

**Gnedko T.V., Beresten S.A.**

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

**Summary.** A retrospective analysis of the incidence of the first year of life of children in the Republic of Belarus has established its dynamic reduction to 157007,16 per 100 000 child population by 2015. Negative direction of changes observed for the frequency of nutrition-related conditions, including iron deficiency anemia, rickets, malnutrition, and atopic dermatitis. The children of this age in the equity structure of the diseases caused by nutritional factors, dominated by iron deficiency anemia without significant changes in the dynamics of the share of 2010-2015.

**Keywords:** children, alimentary-dependent diseases.

Поступила 29.09.2016

## СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ НА ПЕРВОМ ГОДУ ЖИЗНИ У ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ ПОСЛЕ ВНУТРИУТРОБНОЙ ГЕМОТРАНСФУЗИИ

Гнедько Т.В., Белуга М.В., Берестень С.А.

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

**Резюме.** У всех младенцев, рожденных после внутриутробной гемотрансфузии, на Ме=1,5 (1–2) месяце жизни диагностировалась анемия различной степени тяжести. Младенцы, перенесшие операцию заменного переливания крови в первые сутки жизни, в последующие 1–2 месяца жизни имели анемию нормохромную смешанного генеза легкой или средней степени тяжести. У троих младенцев в возрасте 1 года отмечался врожденный порок сердца, дефект межпредсердной перегородки, у одного – функционирующее овальное окно. Гармоничное физическое развитие к 12 месяцам жизни имели все обследованные дети и каждый второй–вторую группу здоровья.

**Ключевые слова:** дети, заболеваемость, внутриутробная гемотрансфузия.

**Введение.** За последние десятилетия достигнуты значительные результаты в лечении анемии у плода, обусловленной изоиммунологической несовместимостью крови плода и матери по эритроцитарным антигенам. Гемолитическая болезнь плода вследствие аллоиммунизации красных клеток характеризуется развитием у него анемии тяжелой степени, которая может вызвать повышенный сердечный выброс, гипоксию тканей, лактацидоз, водянку и антенатальную гибель [1]. Наиболее эффективное лечение гемолитической болезни заключается в переливании плоду донорских эритроцитов, что способствует поддержанию гематокрита плода на уровне выше критического [2]. При изучении отдаленных результатов развития детей до 1 года, родившихся с гемолитической болезнью, у 25,3% сохранились последствия перинатальных поражений ЦНС, которые проявлялись в виде минимальных мозговых дисфункций у 19,5% и в виде детского церебрального паралича у 5,7% детей. Тяжесть состояния детей, как в ближайший послеродовой период, так и в отдаленные сроки развития детей (до 1 года) обусловлена была как гемолитической болезнью плода, так и сроком, а также методом родоразрешения [3].

Частота гемолитической болезни, обусловленная изоиммунизацией, у новорожденных по республике составил 4,93 на 1000 живорожденных в 2015 году. Несмотря на достижения в области диагностики и лечения гемолитической болезни плода, проблема осложненного течения перинатального периода и дальнейшего развития детей до года при резус-сенсibilизации сохраняется.

*Цель работы:* изучить состояние здоровья на первом году жизни у детей, рожденных после внутриутробной гемотрансфузии

**Материалы и методы исследования.** Проанализировано состояние здоровья 16 детей, рожденных после внутриутробной коррекции антенатальной патологии, выполненной в ГУ РНПЦ «Мать и дитя». Оценено физическое и нервно-психическое развитие, заболеваемость, план вакцинации, заключения узких специалистов, а также гематологические и биохимические показатели крови. Статистическую обработку материала выполнили с использованием статистической программы «STATISTICA 6.0». Проверку нормальности

распределения данных проводили с использованием критерия Колмогорова. При условии нормального распределения данных значения представляли как  $M \pm SD$ , где  $M$  – средняя арифметическая,  $SD$  – стандартное квадратичное отклонение. 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.** Обследованные младенцы родились в сроке  $36,29 \pm 2,06$  недель гестации. Масса тела при рождении была  $2882,67 \pm 346,30$  г, длина тела –  $48,87 \pm 2,56$  см, окружность головы –  $33,29 \pm 1,14$  см, окружность груди –  $32,07 \pm 1,38$  см. Из них мальчиков было 11, девочек – 5. Большинство детей (10) родилось от третьей и более беременности. От второй беременности родилось 6 младенцев. От вторых родов родилось 10 детей, от третьих и более – 6 младенцев. Большинство детей (14) родилось при абдоминальном родоразрешении в плановом порядке и 2 детей – через естественные родовые пути.

В связи с резус-сенсibilизацией плода внутриутробная гемотрансфузия плоду проводилась однократно и двукратно 4 беременным женщинам, соответственно; шестикратно – 2 беременным, трехкратно, пятикратно, девятикратно и десятикратно по 1 беременной, соответственно, в сроке  $Me = 32,9 (29,0-35,0)$  недель беременности.

Основным заболеванием у всех детей обследованной группы была гемолитическая болезнь новорожденных по резус-фактору, тяжелая форма. Операция заменного переливания крови на 1 сутки жизни проводилась 6 младенцам однократно и 1 ребенку – двукратно.

Дети обследованной группы после рождения из родильного отделения были переведены в специализированные отделения для новорожденных детей в ГУ РНПЦ «Мать и дитя» и средняя продолжительность стационарного лечения составила  $20,21 \pm 4,41$  койко/дней. Все младенцы обследованной группы были выписаны домой, средняя масса тела при выписке была  $3216,23 \pm 520,35$  г.

Проведен анализ структуры заболеваемости детей, рожденных после внутриутробной гемотрансфузии, на первом году жизни. Острой респираторной инфекцией болело 12 детей в возрасте  $Me = 5,0 (1,3-7,0)$  месяцев жизни. Острым бронхитом заболело 3 детей в возрасте 1,5 месяца, 6 и 8 месяцев, коклюшем – 1 ребенок в 8 месяцев. Лимфатико-гипопластический диатез регистрировался у 1 ребенка в 8 месяцев жизни. Врожденный порок сердца, дефект межпредсердной перегородки (ВПС ДМПП) диагностирован у 5 младенцев на первом месяце жизни. Синдром повышенной нервной возбудимости отмечался у 2 детей в возрасте двух месяцев жизни. В единичных случаях регистрировались: врожденные пороки развития головного мозга – в 1 месяц и до года, острый обструктивный бронхит – в 1,5 месяца, синдром мышечной дистонии – в 1,5 месяца, субклинический гипотиреоз, гипоплазия щитовидной железы – в 5 месяцев, сальмонеллез – в 11 месяцев. Пупочная грыжа и кишечный дисбактериоз отмечались у одного ребенка, соответственно, в возрасте 1,5 месяца жизни.

У большинства обследованных младенцев на  $Me = 1,5 (1-2)$  месяце жизни диагностировалась анемия различного генеза. Анемия смешанного генеза различной степени тяжести регистрировалась у 9 детей (у 2 детей тяжелой степени), анемия нормохромная смешанного генеза различной степени

тяжести – у 3 детей (у 2 детей тяжелой степени), иммунная гемолитическая анемия – у 2 детей. Здоровыми были 2 ребенка. Двое младенцев с диагнозом анемия нормохромная смешанного генеза тяжелое течение были госпитализированы в стационар ГУ РНПЦ ДОГИ в возрасте 1,5 месяцев жизни, где им проводилась комплексное лечение, включая гемотрансфузии, введение иммуноглобулина, гормональную и ферротерапию. Один ребенок в возрасте 1 месяца был госпитализирован в стационар с анемией нормохромной смешанного генеза средней степени тяжести и получал лечение гормональное и ферротерапию. Двое младенцев с анемией нормохромной смешанного генеза легкой степени тяжести были госпитализированы в стационар по месту жительства в возрасте 2 и 6 месяцев жизни и получали лечение с использованием фолиевой кислоты и ферротерапии. Двое детей с иммунной гемолитической анемией были госпитализированы в стационар в возрасте 1,5 и 2 месяцев, где им проводилась комплексное лечение, включая гемотрансфузии, гормональную и ферротерапию. Уровень гемоглобина при поступлении в стационар был  $Me=82,5$  (70,0-95,0) г/л. Младенцы, перенесшие операцию заменного переливания крови в первые сутки жизни, в последующие 1–2 месяца жизни имели анемию нормохромную смешанного генеза легкой или средней степени тяжести.

Оценка нервно-психического развития ребенка является одним из критериев, определяющих понятие здоровье. К 1 месяцу жизни у 2 детей диагностировалась задержка моторного развития, у 1 младенца – задержка психомоторного развития, синдром двигательных нарушений и синдром мышечной дистонии отмечались по 1 ребенку, соответственно. Врожденные пороки развития головного мозга (гипоплазия мозжечка левой доли) была у 1 ребенка. К году у всех детей нервно-психическое развитие соответствовало возрасту.

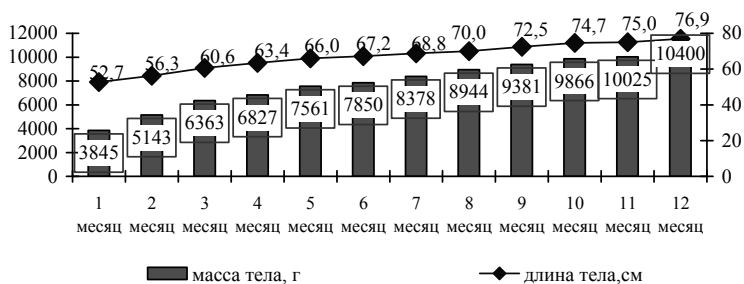
Ангиопатия сетчатки и ретинальное кровоизлияние регистрировались у двоих младенцев в возрасте 1 месяц жизни, соответственно. В возрасте 1 года офтальмологической патологии не отмечалось у обследованных детей.

Ортопедическая патология в виде повышенной подвижности тазобедренных суставов регистрировалась у одного младенца, дисплазии тазобедренных суставов – у 2 детей. К первому году жизни дисплазии тазобедренных суставов сохранилась у 1 ребенка.

При наблюдении у кардиолога к году у троих младенцев диагностировался врожденный порок сердца, дефект межпредсердной перегородки. Функционирующее овальное окно было у одного младенца.

Нами были проанализированы антропометрические показатели детей, рожденных после внутриутробной коррекции антенатальной патологии, на первом году жизни. Ежемесячная динамика показателей массы и длины тела обследованных детей представлена на рисунке 1.





**Рисунок 1 – Масса и длина тела у детей, рожденных после внутриутробной коррекции антенатальной патологии, в динамике первого года жизни**

Средняя прибавка массы тела за 3 месяца составила  $2487,28 \pm 4,30$  г, за 6 месяцев –  $4218,75 \pm 952,42$  г, за 9 месяцев –  $5443,75 \pm 1041,78$  г, за 12 месяцев –  $6501,82 \pm 1082,24$  г.

Физическое развитие отражает здоровье поколения и позволяет прогнозировать долголетие и жизнестойкость популяции. При оценке физического развития детей с помощью центильных таблиц установлено, что гармоничное развитие к 12 месяцам жизни имели все обследованные дети.

По данным ВОЗ здоровье – это состояние полного физического, психического и социального благополучия, а не только отсутствие болезней или нарушений здоровья. После комплексного обследования дети были распределены по группам здоровья. К году 3 детей имели I группу здоровья, 8 детей – II группу и 5 детей – третью группу здоровья.

На искусственном вскармливании к году было 8 детей, на смешанном вскармливании – 5 детей, на грудном вскармливании – 3 ребенка.

В обследованной группе детей, рожденных после внутриутробной коррекции антенатальной патологии, вакцинация против туберкулеза сделана в возрасте  $Me=69,0$  (34,0-132,0) сутки жизни 9 детям. Вакцинация против гепатита В сделана 8 детям, вакцинация коклюшно-дифтерийно-столбнячным анатоксином – 10 детям, вакцинация против полиомиелита – 6 детям. Вакциной «Тримовакс» иммунизированы 2 ребенка. Не вакцинированы до 1 года жизни 6 детей.

Гематологические показатели периферической крови определялись в течение первых двух месяцев жизни и к году, что представлено в таблице 1. Отмечалось достоверное увеличение показателей эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, моноцитов в динамике обследованного периода в связи с проводимым лечением анемии. При подсчете гематологических показателей периферической крови ретикулоциты определялись у каждого третьего ребенка на первом и втором месяцах жизни, к году ретикулоциты не определялись.

**Таблица 1 – Гематологические показатели периферической крови у детей с гемолитической болезнью, обусловленной изоиммунизацией, перенесших внутриутробную коррекцию, в динамике анализируемого периода, M±SD**

Показатели	1 месяц	2 месяца	12 месяцев	Достоверность
1	2	3	4	5
Эритроциты ( $\times 10^{12}/л$ )	3,02±0,73	3,62±0,50	4,29±0,46	P <sub>2-3</sub> <0,05 P <sub>2-4</sub> <0,05 P <sub>3-4</sub> <0,05
Гемоглобин (г/л)	89,41±22,34	105,00±14,26	126,86±9,15	P <sub>2-3</sub> <0,05 P <sub>2-4</sub> <0,05 P <sub>3-4</sub> <0,05
Гематокрит (%)	24,96±5,94	29,51±3,61	37,03±2,31	P <sub>2-3</sub> <0,05 P <sub>2-4</sub> <0,05 P <sub>3-4</sub> <0,05
Лейкоциты ( $\times 10^9/л$ )	8,41±1,94	8,09±3,49	7,67±2,22	
Палочкоядерные нейтрофилы (%)	2,55±1,26	2,33±1,54	2,33±1,21	
абс ( $\times 10^9/л$ )	0,23±0,12	0,17±0,11	0,16±0,07	
Сегментоядерные нейтрофилы (%)	21,00±11,01	26,86±13,61	29,86±10,42	
абс ( $\times 10^9/л$ )	1,71±0,86	2,04±1,12	2,33±1,27	
Лимфоциты (%)	66,19±10,80	61,55±13,78	60,57±8,08	
абс ( $\times 10^9/л$ )	5,63±1,67	5,08±2,60	4,61±1,43	
Моноциты (%)	6,41±3,44	7,45±4,46	4,43±1,99	P <sub>3-4</sub> <0,05
абс ( $\times 10^9/л$ )	0,55±0,35	0,64±0,55	0,33±1,18	P <sub>2-4</sub> <0,05 P <sub>3-4</sub> <0,05
Эозинофилы (%)	3,83±3,27	3,16±1,68	3,67±1,97	
абс ( $\times 10^9/л$ )	0,34±0,29	0,27±0,19	0,31±0,19	
Тромбоциты ( $\times 10^9/л$ )	322,67±117,89	378,06±108,09	308,40±95,82	
Ретикулоциты (‰)	19,00±12,81	22,82±16,90	-	
MCV ( $мм^3$ )	83,97±6,16	83,85±3,48	81,67±3,09	
MCH (пг)	29,04±1,34	29,08±1,22	28,35±0,21	
MCHC (г/л)	348,56±32,56	349,38±17,39	342,67±12,50	
СОЭ (мм/час)	7,80±4,81	5,88±2,78	4,60±3,23	

В биохимическом анализе крови у детей с гемолитической болезнью, обусловленной изоиммунизацией и перенесших внутриутробную коррекцию, определяли общий белок, общий и прямой билирубин, мочевины, глюкозу, аланинаминотрансферазу (АЛТ), аспартатаминотрансферазу (АСТ) на первом и втором месяцах жизни. Отмечалось достоверное уменьшение показателей общего билирубина ко второму месяцу жизни, что представлено в таблице 2.

**Таблица 2 – Биохимические показатели крови у детей с гемолитической болезнью, обусловленной изоиммунизацией и перенесших внутриутробную коррекцию, за анализируемый период, М±SD**

Показатели	1 месяц жизни	2 месяц	Достоверность
1	2	3	4
Общий белок (г/л)	61,43±7,59	59,77±4,02	
Глюкоза (ммоль/л)	4,42±0,72	5,10±0,69	
Общий билирубин (мкмоль/л)	118,90±95,82	32,13±5,65	P <sub>2-3</sub> <0,001
Билирубин прямой (мкмоль/л)	13,25±6,56	-	
Мочевина (ммоль/л)	3,64±2,19	2,50±2,40	
АЛТ (МЕ/л)	26,00±8,72	28,00±2,65	
АСТ (МЕ/л)	43,34±17,12	32,00±11,53	

**Заключение.** При катамнестическом обследовании на первом году жизни у всех младенцев на Ме=1,5 (1-2) месяце жизни диагностировалась анемия различной степени тяжести. Семеро детей были госпитализированы в стационар в возрасте 1,5 месяцев жизни для проведения комплексного лечения, включая гемотрансфузии, введение иммуноглобулинов и гормональную терапию. Показатель уровня гемоглобина при поступлении в стационар был Ме=82,5 (70,0-95,0) г/л. Младенцы после внутриутробной гемотрансфузии и перенесшие операцию заменного переливания крови в первые сутки жизни, в последующие 1-2 месяца жизни имели анемию нормохромную смешанного генеза легкой или средней степени тяжести. У троих младенцев отмечался врожденный порок сердца, дефект межпредсердной перегородки, у одного – функционирующее овальное окно. Гармоничное физическое развитие к 12 месяцам жизни имели все обследованные дети и каждый второй – вторую группу здоровья. Отмечалось достоверное увеличение числа эритроцитов и моноцитов, уровня гемоглобина и гематокрита к двум и двенадцати месяцам жизни на фоне проводимого лечения анемии раннего грудного возраста, наряду с достоверным уменьшением билирубинемии ко второму месяцу жизни.

#### **Литература**

1. Papantoniou, N. Therapeutic management of fetal anemia: review of standard practice and alternative treatment options / N. Papantoniou, S. Sifakis, A. Antsaklis // J.Perinat. Med. – 2013. – N.41.– P. 71–82.
2. Nicolaidis, K. Fetal haematology in rhesus isoimmunization / K. Nicolaidis, et al. // Br.Med.J. – 1995. – 290:661.
3. Савельева, Г.М. Резус-сенсibilизация. Старые проблемы. Новые решения / Г.М. Савельева, А.Г. Конопляников, М.А. Курцер // Вopr. гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2005. – Т.4. – №3. – С. 89–93.

## **HEALTH STATUS FIRST YEAR OF LIFE IN CHILDREN BORN AFTER INTRAUTERINE TRANSFUSION**

**Gnedko T.V., Beluga M.V., Beresten S.A.**

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

**Summary.** All infants born after intrauterine transfusion for Me = 1.5 (1–2) months of age diagnosed anemia of varying severity. Infants who have had surgery to

replace blood transfusions in the first days of life, had a normochromic anemia of mixed genesis mild to moderate in the next 1–2 months of life. In three infants aged 1 year marked a congenital heart defect, atrial septal defect, one functioning oval window. Harmonious physical development at 12 months of life were all surveyed children and each vtoroj second health group.

**Keywords:** children, disease, intrauterine blood transfusion.

Поступила 30.09.2016

## **РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АЛИМЕНТАРНО-ЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СРЕДИ ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ ДО 1 МЕСЯЦА**

**Гнедько Т.В., Берестень С.А., Капура Н.Г., Мезян С.М.**

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

**Резюме.** При эпидемиологическом анализе в динамике последних 5 лет отмечено достоверное увеличение заболеваемости детей первого месяца жизни до 155,80% в 2015 году, включая наиболее высокую частоту алиментарно-зависимых состояний – 2,03 случая на 1000 новорожденных, поступивших под наблюдение. В структуре алиментарно-зависимых состояний у детей этого возраста преобладала доля железодефицитной анемии, которая увеличилась к 2015 году в 3,4 раза до 1,12% от всех заболеваний.

**Ключевые слова.** Дети, заболеваемость, алиментарно-зависимые состояния.

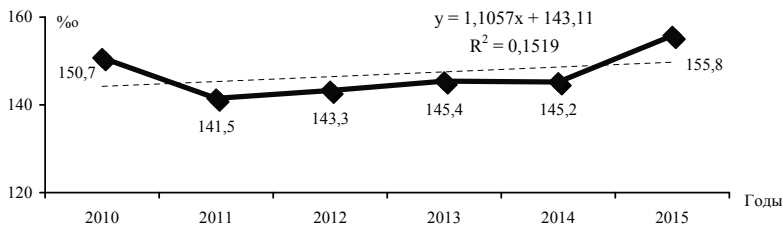
**Введение.** Неонатальный период является критическим в жизни ребенка, поскольку именно на первом месяце жизни наиболее интенсивно протекают обменные процессы, происходит активный рост органов и систем и становление их функций. После рождения новорожденный временно попадает в зависимость от запаса пищевых веществ, аккумулированных во внутриутробном периоде. При этом запас нутриентов у недоношенных детей, особенно с низкой массой тела при рождении, крайне мал и не может обеспечить даже кратковременное пребывание новорожденных без поступления пищи извне. Своевременное и адекватное вскармливание позволяет облегчить течение адаптационного периода и снизить риск развития ряда заболеваний. Грудное молоко является идеальным продуктом питания для детей первого года жизни, так как содержит все пищевые вещества, необходимые для нормального роста и развития ребенка. В Республике Беларусь приблизительно 80% женщин кормят своих детей грудью до 3 месяцев, а до 6 месяцев – лишь 40–50% [1]. Необходимо констатировать наличие значительных групп детей, не имеющих возможности для получения материнского молока в связи с самыми различными причинами: медицинскими, социальными и сиротством [2, 3]. Дети, которые вскармливаются в течение первых 6 месяцев жизни грудным молоком, значительно реже болеют простудными заболеваниями и кишечными инфекциями. Но качественный состав молока зависит от питания женщины. Недостаточность микронутриентов у беременных формирует «двойной риск» для плода и новорожденного. Дефицитные состояния у женщины неблагоприятно влияют на плод и передачу через плаценту микронутриентов от матери к ребенку. Они повышают риск развития дефицитных состояний у ребенка, нарушение ранней неонатальной

адаптации и формирование отклонений в состоянии здоровья ребенка на этапе постнатального развития. Существует тесная взаимосвязь алиментарно-зависимых заболеваний с состоянием здоровья матери, в частности с ее низким уровнем обеспеченности микронутриентами, что и приводит к раннему формированию дефицитных состояний у детей [4, 5]. Кроме того, установлено, что у абсолютного большинства детей дефицитные состояния развились в первые 3 месяца жизни. Проведенные в последние годы исследования показали, что алиментарно-зависимые заболевания, такие, как рахит, гипотрофия и паратрофия, железодефицитная анемия, пищевая аллергия характеризуются отдаленными последствиями: задержка психомоторного развития, снижение способности к обучению, изменение поведения [6, 7].

*Цель работы:* изучить распространенность и структуру алиментарно-зависимых заболеваний среди детей первого месяца жизни в Республике Беларусь за период 2010-2015 годов.

**Материалы и методы исследования.** Изучена заболеваемость детей в возрасте до одного месяца жизни и распространенность среди них алиментарно-зависимой патологии за период 2010-2015 годы по данным государственной статистической отчетности («Отчет о медицинской помощи детям», форма 1-дети (Минздрав)) на 1 000 новорожденных, поступивших под наблюдение. Динамика оценивалась по направленности линии тренда при обработке данных методом аппроксимации и сглаживания с расчетом величины достоверности  $R^2$ . Структуру алиментарно-зависимых состояний составили следующие нозологические формы заболеваний и классов по МКБ-10: железодефицитная анемия (D50), белково-энергетическая недостаточность (E43-46), рахит (E55), атопический дерматит (L20), болезни органов пищеварения (K00-92), в том числе диспепсия и другие болезни желудка и 12-перстной кишки (K30-31), неинфекционный энтерит и колит (K50-52). Проведен структурный анализ заболеваемости детей в возрасте до одного месяца и алиментарно-зависимых состояний с расчетом их удельного веса (%) и отдельных нозологических форм среди всех заболеваний. Результаты обследования обработаны при помощи программного обеспечения Windows, Excel.

**Результаты исследования и обсуждение.** Наибольший показатель заболеваемости детей в возрасте до одного месяца в Республике Беларусь регистрировался в 2015 году (155,80‰), а наименьший – в 2011 году (141,55‰). Данные об уровне заболеваемости детей первого месяца жизни в Республике Беларусь представлены на рисунке 1 и свидетельствовали о его стабильности за анализируемый период.



**Рисунок 1 – Заболеваемость детей в возрасте до 1 месяца по Республике Беларусь за 2010–2015 годы**

Вместе с тем, отмечено достоверное увеличение данного показателя в 2015 году по сравнению с частотой 2011 года ( $R^2=0,785$ ).

Европейская стратегия охраны здоровья детей и подростков на 2015–2020 гг. основной целью определяет сокращение последствий предотвратимой заболеваемости и смертности среди детей [8]. На этапе медицинской профилактики наиболее предотвратимы те заболевания, раннее выявление которых имеет решающее значение. Существенное значение в формировании здоровья ребенка имеет полноценное питание, нарушение которого способствует развитию соматической патологии в процессе роста и взросления ребенка.

Особенно важно достаточное обеспечение микронутриентами человека с самых ранних этапов онтогенеза, когда процессы морфофункционального созревания наиболее чувствительны и зависят от их поступления с пищей [9].

При анализе заболеваемости детей в возрасте до 1 месяца алиментарно-зависимыми состояниями за период 2010-2015 годов установлено, что наименьший республиканский показатель отмечался в 2010 году на уровне 0,82 случаев и к 2015 году увеличился до 2,03 случаев на 1000 новорожденных, поступивших под наблюдение. Показатели и структура алиментарно-зависимых состояний представлена в таблице 1.

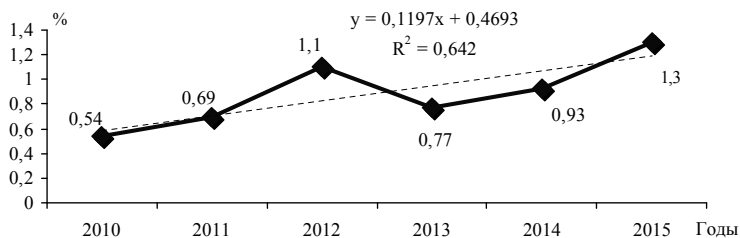
Таблица 1 – Динамика показателей заболеваемости у детей в возрасте до 1 месяца (%) алиментарно-зависимыми состояниями в Республике Беларусь за период 2010–2015 гг.

Наименование классов и отдельных болезней	Код по МКБ-10	Годы						$R^2$
		2010	2011	2012	2013	2014	2015	
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Железодefицитные анемии	D50	0,49	0,61	1,13	0,92	1,14	1,75	0,82
Рахит	E55	0,02	0,02	0,08	0,02	0,05	0,04	0,11
Болезни органов пищеварения	K00-92	0,31	0,35	0,37	0,19	0,16	0,23	-0,48
В т.ч. диспепсия и др. болезни 12-перстной кишки	K30-31	0,29	0,29	0,35	0,17	0,15	0,21	-0,47
неинфекционный энтерит, колит	K50-52	0,02	0,06	0,02	0,02	0,02	0,03	-0,09
Алиментарно-зависимые состояния	D50+ E55+ K00-92	0,82	0,97	1,58	1,12	1,35	2,03	0,66

Среди алиментарно-зависимых заболеваний преобладала железодefицитная анемия, уровень которой в 2010 году составил 0,49% и к 2015 году увеличился в 3,6 раза до 1,75% ( $R^2=0,82$ ). Реже регистрировались болезни органов пищеварения с максимальной частотой в 2012 году (0,37%) и снижением к 2015 году до 0,23 случаев на 1000 новорожденных, поступивших под наблюдение ( $R^2=-0,48$ ). У единичных детей данной возрастной группы регистрировался рахит, и отсутствовали белково-энергетическая недостаточность (E43-46) и атопический дерматит (L20).

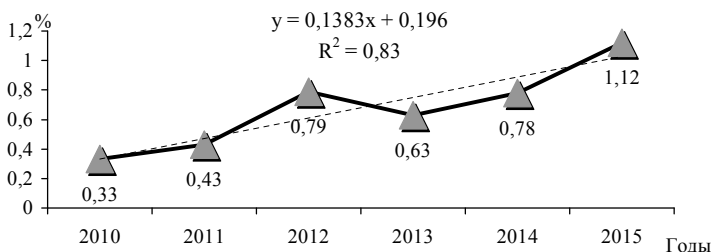
С целью выявления преобладающих нозологических форм среди алиментарно-зависимых состояний у детей в возрасте до одного месяца был использован структурный анализ с расчетом их доли (%) от всех заболеваний.

На рисунке 2 представлена положительная динамика удельного веса алиментарно-зависимых состояний в структуре всех заболеваний за анализируемый период. Наибольшая их доля отмечалась в 2015 году и составила 1,3%, наименьшая – в 2010 году (0,54%).



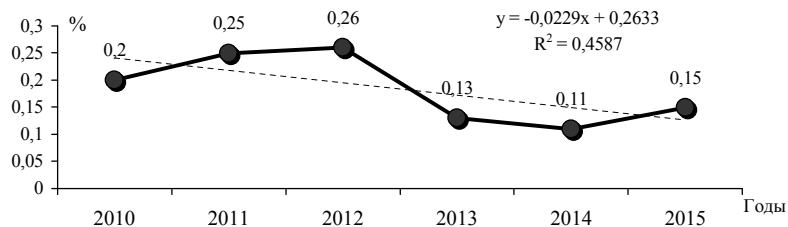
**Рисунок 2 – Удельный вес алиментарно-зависимых состояний среди всех заболеваний у детей в возрасте до 1 месяца**

В структуре алиментарно-зависимых заболеваний у детей этого возраста преобладала доля железодефицитной анемии. Отмечен достоверный рост ( $R^2=0,83$ ) данного показателя в динамике анализируемого периода с максимальным уровнем в 2015 году (1,12%) и наименьшим – в 2010 году (0,33%), что представлено на рисунке 3.



**Рисунок 3 – Удельный вес железодефицитных анемий среди всех заболеваний у детей в возрасте до 1 месяца**

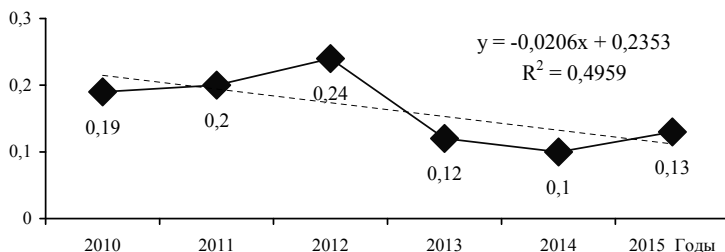
Как видно на рисунке 4, реже регистрировались болезни органов пищеварения, удельный вес которых в 2012 году был максимальным (0,26%), а в 2014 году – наименьшим (0,11%) за анализируемый период.



**Рисунок 4 – Удельный вес болезней органов пищеварения среди всех заболеваний у детей в возрасте до 1 месяца**

Среди болезней данной системы неинфекционный энтерит и колит регистрировался у единичных детей в возрасте до 1 месяца с более высокой частотой в 2011 году (0,04%) и наименьшей в 2015 году – 0,02%.

Диспепсия и другие болезни желудка и 12-перстной кишки у детей данной возрастной группы отмечались с частотой 0,24% в 2012 году и 0,13% – в 2015 году, что представлено на рисунке 5.



**Рисунок 5 – Удельный вес диспепсии и других болезней желудка и 12-ти перстной кишки среди всех заболеваний у детей в возрасте до 1 месяца**

За анализируемый период в единичных случаях у детей первого месяца жизни регистрировался рахит, доля которого наиболее высокой отмечалась в 2012 году (0,06%), а в 2015 году составила 0,03%.

**Заключение.** При эпидемиологическом анализе в динамике последних 5 лет отмечено достоверное увеличение заболеваемости детей первого месяца жизни до 155,80% в 2015 году, включая наиболее высокую частоту алиментарно-зависимых состояний – 2,03 случая на 1000 новорожденных, поступивших под наблюдение. В структуре алиментарно-зависимых заболеваний у детей этого возраста преобладала доля железодефицитной анемии, которая к 2015 году увеличилась в 3,4 раза и составила 1,12%.

#### **Литература**

1. Мачулина, Л.Н. Питание беременных женщин, кормящих матерей и детей первого года жизни с использованием продукции ОАО «Беллакт»: пособие для медицинских работников / Л.Н. Мачулина – Гродно: Радиус-С. – 2014. – 11 с.
2. Баранов, А.А. Современные представления о вскармливании детей первого года жизни: пособие для врачей / А.А.Баранов, В.А.Тутельян – М.: Издательский дом «Династия». – 2005. – 32 с.
3. Баранов, А.А. Социальные и организационные проблемы педиатрии. Избранные очерки / А.А.Баранов, В.Ю.Альбицкий. – М.: Издательский дом «Династия». – 2003. – 512 с..
4. Бородулина, Т.В. Комплексный подход к диагностике и профилактике алиментарно-зависимых заболеваний у детей раннего возраста, воспитывающихся в домах ребенка / Т.В.Бородулина: автореф. дисс. докт. мед. наук. – Екатеринбург. – 2012. – 26 с.
5. Лазарева, Е.П. Разработка подходов к профилактике алиментарно-зависимых заболеваний у детей первого года жизни / Е.П. Лазарева: автореф. дис. канд. мед. наук. – Нижний Новгород. – 2009. – 26 с.
6. Нетребенко, О.К. Отдаленные последствия характера вскармливания детей в ранних этапах развития / О.К. Нетребенко // Педиатрия. – 2005. – №5. – С. 30–34.



7. Фатеева, Е.М. Отдаленное влияние грудного вскармливания на здоровье и качество жизни человека / Е.М.Фатеева, И.Я.Конь // Вопросы детской диетологии, – 2005. – №4.– С. 34–37.

8. Европейская стратегия охраны здоровья детей и подростков на 2015-2020 гг. / [http://www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf\\_file/0003/253776/64wd12\\_Rus\\_InvestCAHstrategy\\_140440.pdf?ua=1](http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0003/253776/64wd12_Rus_InvestCAHstrategy_140440.pdf?ua=1).

9. Вахлова, И.В. Микронутриенты для здоровья матери и ребенка / И.В. Вахлова // Российский педиатрический журнал, – 2005. – №4. – С.55-59.

## THE PREVALENCE OF ALIMENTARY-DEPENDENT DISEASES AMONG CHILDREN UNDER THE AGE OF 1 MONTH

**Gnedko T.V., Beresten S. A., Kapoor N. G., Mezan S. M.**

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

**Summary.** In epidemiological analysis in dynamics of the past 5 years showed a significant increase in the incidence of children in the first month of life to 155,80‰ in 2015, including the highest frequency of alimentary-dependent conditions 2.03 cases per 1000 newborns admitted for observation. In the structure of alimentary-dependent conditions in children of this age was dominated by the proportion of iron deficiency anemia, which increased by 2015 to 1.12% of all diseases.

**Keywords.** Children, alimentary-dependent diseases.

Поступила 30.09.2016

## ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ТУБЕРКУЛЕЗОМ СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ В ВОЗРАСТЕ 0–19 ЛЕТ, ПРОЖИВАЮЩЕГО В ПОСТРАДАВШИХ ОТ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АВАРИИ РАЙОНАХ ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ

**Горбач Л.А.<sup>1</sup>, Буйневич И.В.<sup>2</sup>, Бутько С.В.<sup>3</sup>, Горбачева В.А.<sup>3</sup>**

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

<sup>2</sup>*Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь*

<sup>3</sup>*Учреждение «Гомельская областная туберкулёзная клиническая больница», г. Гомель, Республика Беларусь*

**Резюме.** В данной работе установлено, что за период 2004–2015 годы показатель заболеваемости туберкулезом среди населения наиболее пострадавших районов снизился в 2,5 раза, а среди населения менее пострадавших районов увеличился в 1,6 раза. Средние показатели заболеваемости туберкулезом населения в возрастной группе 0–14 лет наиболее и менее пострадавших районов отличались незначительно (на 7,6%). В возрастной группе 15–19 лет средний показатель заболеваемости туберкулезом в наиболее пострадавших районах был в 2 раза выше по сравнению с аналогичным показателем заболеваемости в менее пострадавших районах. Это свидетельствовало о более высокой распространенности туберкулеза среди

населения в возрасте 15–19 лет наиболее пострадавших районов по сравнению с менее пострадавшими районами.

**Ключевые слова:** дети, подростки, туберкулез, Чернобыльская авария.

**Введение.** Чернобыльская авария является самой масштабной техногенной катастрофой за всю историю мирного использования атомной энергии. Произошедший в результате Чернобыльской аварии выброс радионуклидов в 100 раз превышал аналогичный выброс после взрыва двух атомных бомб, сброшенных на Хиросиму и Нагасаки [1]. Опасному радиационному загрязнению подверглась территория площадью в 155 тысяч квадратных километров, где проживало более 7 миллионов человек, в том числе 3 миллиона детей [1]. В этой аварии пострадали три страны – Россия, Украина, Беларусь. Однако большая часть радиоактивных осадков выпало на территорию Беларуси. От последствий аварии пострадал каждый пятый житель Беларуси, в том числе более полумиллиона детей [2]. Уровень загрязнения территории Гомельской области был самым высоким из всех пострадавших от этой аварии областей Беларуси [3].

Эпидемиологические исследования, проведенные белорусскими учеными в период после Чернобыльской аварии, показали значительное ухудшение эпидемической ситуации по туберкулезу на территориях с радиоактивным загрязнением [4, 5]. Особенно высокие показатели заболеваемости туберкулезом отмечались в Гомельской области [4, 5, 6].

Согласно данным Борщевского В.В. с соавторами в 1994 году заболеваемость туберкулезом в Гомельской области достигла 60,4 на 100 тысяч человек, что было на 20 % выше по сравнению с уровнем 1993 года – 50,4 на 100 тысяч человек [4], а также на 43,4 % выше по сравнению с уровнем заболеваемости туберкулезом в среднем по стране за 1994 год – 42,2 на 100 тысяч человек [5]. В послечернобыльский период значительно увеличилась заболеваемость туберкулезом среди детского и подросткового населения Гомельской области [4]. Согласно данным Борщевского В.В. с соавторами в доаварийный период (1984–1985 годы) заболеваемость туберкулезом среди детского населения Гомельской области составила 4,7 на 100 тысяч человек, а уже к 1992–1993 году она увеличилась в 1,8 раза до 8,6 на 100 тысяч человек [4]. По данным этих же авторов заболеваемость туберкулезом подросткового населения Гомельской области увеличилась в 1,8 раза с 13,5 на 100 тысяч человек (1984–1985 годы) до 24,1 на 100 тысяч человек (1992–1993 годы) [4]. Согласно исследованиям Брылиной И.В. с соавторами заболеваемость туберкулезом детского населения Гомельской области увеличилась в 3,1 раза с 4,1 на 100 тысяч человек в 1985 году до 12,8 в 1996 году [6].

*Целью* настоящего исследования стало изучение уровня и динамики показателей заболеваемости туберкулезом среди населения в возрасте от 0 до 19 лет, проживающего в наиболее пострадавших от Чернобыльской аварии районах Гомельской области в сопоставлении с менее пострадавшими районами за период 2004–2015 годы.

**Материалы и методы исследования.** Объектом исследования явились все пациенты Гомельской области с впервые выявленным туберкулезом за период 2004–2015 годы. Критериями включения в исследование были: наличие туберкулеза, верифицированного бактериологическим методом и/или рентгенологическим методом, возраст пациента от 0 до 19 лет. Все пациенты были разделены на две группы. Первая группа включала пациентов,

проживающих в наиболее пострадавших от Чернобыльской аварии районах, вторая группа – пациентов, проживающих в менее пострадавших районах. Перечень наиболее пострадавших районов Гомельской области был составлен в соответствии с Постановлением Совета Министров Республики Беларусь №845 от 9 июня 2000 года [7]. Он включал 13 районов (Брагинский, Буда-Кошелевский, Ветковский, Добрушский, Ельский, Калинковичский, Кормянский, Лельчицкий, Наровлянский, Речицкий, Рогачёвский, Хойникский, Чечерский районы). Перечень менее пострадавших районов включал все остальные 8 районов, которые не вошли в перечень наиболее пострадавших районов, и город Гомель. На рисунке 1 представлена карта Гомельской области с указанием наиболее пострадавших от Чернобыльской аварии районов и менее пострадавших.

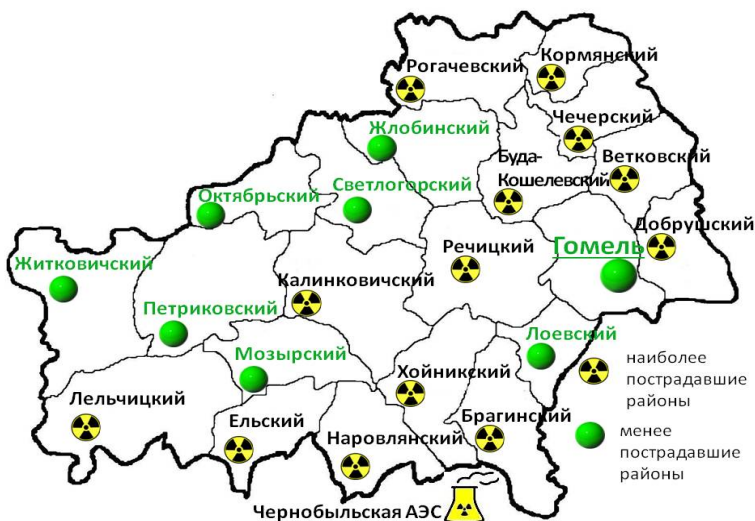


Рисунок 1 – Карта Гомельской области

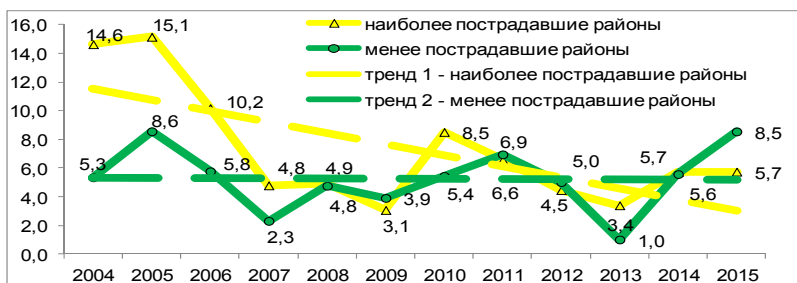
Нами были вычислены интенсивные годовые показатели заболеваемости туберкулезом среди населения в возрасте 0–19 лет наиболее пострадавших и менее пострадавших районов Гомельской области за период 2004–2015 годы, а также средние показатели заболеваемости за анализируемый период. Проведено вычисление показателей заболеваемости туберкулезом среди населения в возрастных группах 0–14 лет, 15–19 лет и 0–19 лет.

С помощью программы Microsoft Office Excel по годовым показателям заболеваемости нами было проведено построение двух трендов заболеваемости туберкулезом – для населения наиболее пострадавших и менее пострадавших районов.

Для исключения влияния разницы в половозрастном составе населения наиболее пострадавших и менее пострадавших районов нами был использован метод прямой стандартизации показателей заболеваемости по возрасту. Этот метод был применен нами при сравнении показателей заболеваемости

туберкулезом среди населения наиболее пострадавших и менее пострадавших районов в возрастных группах 0–14 лет, 15–19 лет, 0–19 лет. Для вычислений мы использовали данные о численности населения в возрастных группах 1 год, 2 года, 3 года, 4 года, 5 лет, 6 лет, 7 лет, 8 лет, 9 лет, 10 лет, 11 лет, 12 лет, 13 лет, 14 лет, 15 лет, 16 лет, 17 лет, 18 лет и 19 лет всех районов Гомельской области и города Гомеля, Республики Беларусь по данным Национального статистического комитета Республики Беларусь в среднем за 2004–2015 годы. В качестве стандарта мы использовали численность населения Республики Беларусь в возрастных группах 0–14 лет, 15–19 лет, 0–19 лет в среднем за 2004–2015 годы. Она была вычислена нами на основе данных о численности населения в каждом возрасте (1 год, 2 года, 3 года и т.д.) за каждый год (2004, 2005, 2006 и т.д.) из анализируемого периода времени.

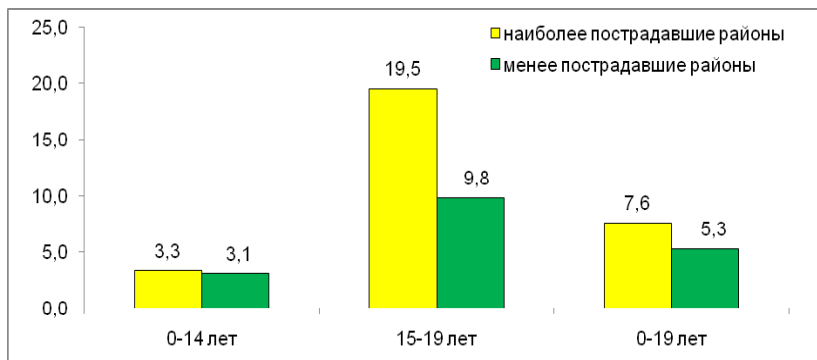
**Результаты исследования и обсуждение.** За период 2004–2015 годы показатель заболеваемости туберкулезом среди населения в возрастной группе 0–19 лет в наиболее пострадавших от аварии районах снизился в 2,5 раза с 14,6 до 5,7 на 100 тысяч человек. Динамика показателей заболеваемости туберкулезом среди населения менее пострадавших районов имела обратную тенденцию. За этот же период времени показатель заболеваемости туберкулезом среди населения менее пострадавших районов увеличился в 1,6 раза с 5,3 до 8,5 на 100 тысяч человек. Эти данные представлены на рисунке 2.



**Рисунок 2 – Динамика заболеваемости туберкулезом среди населения в возрастной группе 0–19 лет за период 2004–2015 годы**

С помощью программы Microsoft Office Excel по годовым показателям заболеваемости туберкулезом мы построили два линейных тренда для двух сравниваемых категорий населения – проживающих в наиболее пострадавших и менее пострадавших районах. Как видно из рисунка 2, построенный нами линейный тренд 1 имел тенденцию к снижению и прогнозировал уменьшение заболеваемости туберкулезом среди населения наиболее пострадавших районов. В тоже время линейный тренд 2 был на одинаковом уровне за все анализируемые годы и прогнозировал стабильные показатели заболеваемости туберкулезом среди населения менее пострадавших районов.

Мы вычислили средние показатели заболеваемости туберкулезом среди населения в возрастных группах 0–14 лет, 15–19 лет и 0–19 лет за период 2004–2015 годы. Эти данные представлены на рисунке 3.



**Рисунок 3 – Нестандартизированные средние показатели заболеваемости туберкулезом среди населения в возрастных группах 0–14 лет, 15–19 лет и 0–19 лет за период 2004–2015 годы**

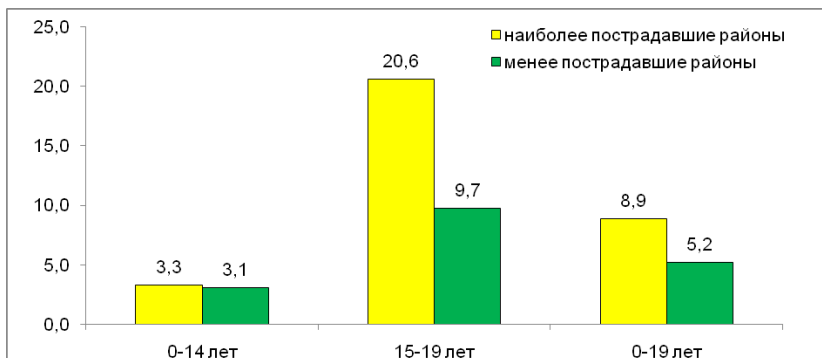
Как видно из рисунка 3, показатели заболеваемости туберкулезом населения наиболее и менее пострадавших районов в возрастной группе 0–14 лет отличались незначительно. Показатель заболеваемости туберкулезом в наиболее пострадавших районах был на 7,6 % выше по сравнению с аналогичным показателем в менее пострадавших районах (3,3 и 3,1 на 100 тысяч человек).

Разница между показателями заболеваемости туберкулезом населения более старшей возрастной группы 15–19 лет в наиболее и менее пострадавших районах была более выражена. Показатель заболеваемости туберкулезом в наиболее пострадавших районах был в 2 раза выше по сравнению с аналогичным показателем заболеваемости в менее пострадавших районах (19,5 и 9,8 на 100 тысяч человек). Это свидетельствовало о более высокой распространенности туберкулеза среди населения данной возрастной группы, проживающего в наиболее пострадавших районах.

В целом по возрастной группе 0–19 лет показатель заболеваемости туберкулезом среди населения наиболее пострадавших районов был выше в 1,4 раза по сравнению с аналогичным показателем среди населения менее пострадавших районов (7,6 и 5,3 на 100 тысяч человек).

Общезвестно, что возрастной состав населения оказывает значительное влияние на уровень показателей заболеваемости населения. Для исключения влияния различий в возрастном составе сравниваемого населения наиболее пострадавших и менее пострадавших районов, мы вычислили стандартизированные показатели заболеваемости туберкулезом за анализируемый период времени. В качестве стандарта мы использовали численность населения Республики Беларусь в среднем за 2004–2015 годы в возрастных группах 0–14 лет, 15–19 лет, 0–19 лет.

Результаты наших вычислений представлены на рисунке 4.



**Рисунок 4 – Стандартизированные показатели заболеваемости туберкулезом среди населения в возрастных группах 0–14 лет, 15–19 лет и 0–19 лет за период 2004–2015 годы**

Как видно из рисунка 4, в возрастной группе 0-14 лет после стандартизации уровень анализируемых показателей заболеваемости туберкулезом в наиболее пострадавших и менее пострадавших районах не изменился: до стандартизации 3,3 и 3,1 на 100 тысяч человек, после стандартизации – столько же – 3,3 и 3,1 на 100 тысяч человек. Это указывает на то, что состав населения в возрастной группе 0–14 лет не оказывал влияние на уровень показателей заболеваемости туберкулезом в наиболее пострадавших и менее пострадавших районах.

Вместе с тем, в наиболее старшей возрастной группе 15–19 лет после стандартизации различие между сравниваемыми показателями заболеваемости туберкулезом увеличилось. До стандартизации показатель заболеваемости туберкулезом среди населения наиболее пострадавших районов был в 2 раза выше по сравнению с аналогичным показателем менее пострадавших районов (19,5 и 9,8 на 100 тысяч человек), после стандартизации – в 2,1 раза (20,6 и 9,7 на 100 тысяч человек). Следовательно, если бы состав населения в возрастной группе 15–19 лет наиболее пострадавших и менее пострадавших районов был бы одинаков, то заболеваемость туберкулезом в наиболее пострадавших районах была бы еще выше по сравнению с менее пострадавшими районами.

В целом, в возрастной группе 0–19 лет после стандартизации различие между показателями заболеваемости населения наиболее пострадавших и менее пострадавших районов увеличилось. До стандартизации показатель заболеваемости туберкулезом среди населения наиболее пострадавших районов был выше в 1,4 раза по сравнению с менее пострадавшими районами (7,6 и 5,3 на 100 тысяч человек), после стандартизации – в 1,7 раза (8,9 и 5,2 на 100 тысяч человек). Таким образом, если бы состав населения в возрастной группе 0–19 лет наиболее пострадавших и менее пострадавших районов был бы одинаков, то заболеваемость туберкулезом в наиболее пострадавших районах была бы еще выше по сравнению с менее пострадавшими районами.

По нашему мнению, полученные результаты требуют проведения дальнейших эпидемических исследований показателей заболеваемости туберкулезом среди населения в возрасте 0–19 лет в сопоставлении с

показателями заболеваемости туберкулезом среди населения наиболее старших возрастных групп, проживающих в наиболее пострадавших от аварии районах.

**Заключение.** На основании проведенных исследований сделаны следующие выводы:

1. За период 2004–2015 годы показатель заболеваемости туберкулезом среди населения в возрастной группе 0–19 лет снизился в 2,5 раза в наиболее пострадавших районах и увеличился в 1,6 раза в менее пострадавших районах.

2. Средние показатели заболеваемости туберкулезом населения наиболее и менее пострадавших районов в возрастной группе 0–14 лет отличались незначительно (на 7,6%). После проведения стандартизации различия между показателями сохранились.

3. Разница между средними показателями заболеваемости туберкулезом населения наиболее старшей возрастной группы 15–19 лет в наиболее и менее пострадавших районах была выражена значительно. Средний показатель заболеваемости туберкулезом в наиболее пострадавших районах был в 2 раза выше по сравнению с аналогичным показателем заболеваемости в менее пострадавших районах. После проведения стандартизации разница между показателями увеличилась. Это свидетельствовало о более высокой распространенности туберкулеза среди населения в возрасте 15–19 лет наиболее пострадавших районов по сравнению с менее пострадавшими районами.

4. Полученные результаты требуют проведения дальнейших эпидемических исследований показателей заболеваемости туберкулезом среди населения в возрасте 0-19 лет в сопоставлении с показателями заболеваемости туберкулезом среди населения наиболее старших возрастных групп, проживающих в наиболее пострадавших от аварии районах.

### **Литература**

1. Kofi Annan. Chernobyl, a Continuing Catastrophe. New York, Geneva: United Nations (ООН/99/20); 2000. 28 р. Электронный доступ (дата доступа – 01.08.2016): [https://docs.unocha.org/sites/dms/Documents/Chernobyl\\_2000.pdf](https://docs.unocha.org/sites/dms/Documents/Chernobyl_2000.pdf).

2. Малофеев, А.А. Вступительное слово. Проблемы ликвидации в Республике Беларусь последствий катастрофы на Чернобыльской АЭС : докл. на парламент. слушаниях Палаты представ. и Совета Республики Нац. собр. РБ 21 апр. 1999 г. / М-во по чрезвыч. ситуациям РБ, Ком. по пробл. Последствий катастрофы на ЧАЭС ; под ред. И. А. Ролевича. – Барановичи: Укрупн. тип., 2000. – С. 15–23.

3. Последствия облучения для здоровья человека в результате Чернобыльской аварии. Научное приложение D к Докладу НКДАР ООН 2008 года Генеральной Ассамблее. – Организация Объединенных Наций. – Нью-Йорк, 2012.– 182 с. Электронный доступ (дата доступа – 01.08.2016): [http://www.unscear.org/docs/reports/2008/12-55525\\_Report\\_2008\\_Annex\\_D\\_RUSSIAN.pdf](http://www.unscear.org/docs/reports/2008/12-55525_Report_2008_Annex_D_RUSSIAN.pdf).

4. Борщевский, В.В. Тенденции в заболеваемости туберкулезом после Чернобыльской аварии в Беларуси / В.В. Борщевский, О.М. Калечиц, А.В. Богомазова // Медико-биологические аспекты аварии на ЧАЭС. – № 1. – 1996. – С. 33-37.

5. Борщевский, В. В. Заболеваемость туберкулезом населения Беларуси до и после Чернобыльской катастрофы: сборник / В.В. Борщевский, О.М. Калечиц, А.В. Богомазова // Девять лет Чернобылю. Медицинские последствия : Сб. науч. тр. – Минск, 1995. – 2. – С. 131–141.

6. Брылина, И.В. Особенности туберкулеза органов дыхания у детей Гомельской области после аварии на ЧАЭС / И.В. Брылина, Е.И. Соколовский, Д.Ю. Рузанов // Сборник.

Материалы международного научного конгресса "Чернобыль-Вильседе VII". – Гомель. – 1997. – С. 67.

7. Постановление Совета Министров Республики Беларусь от 9 июня 2000 г. № 845 «О некоторых мерах экономической поддержки организаций потребительской кооперации, расположенных в наиболее пострадавших от аварии на Чернобыльской АЭС районах республики». Национальный реестр правовых актов Республики Беларусь, 5/3381. Собрание декретов, указов Президента и постановлений Правительства Республики Беларусь, 2000 г., № 16, С. 469.

## **TUBERCULOSIS INCIDENCE RATES AMONG THE POPULATION AGED 0-19 YEARS LIVING IN AREAS OF THE GOMEL REGION THE MOST AFFECTED BY THE CHERNOBYL DISASTER**

**Gorbach L.A.<sup>1</sup>, Bujniewicz I.V.<sup>2</sup>, Bucko S.V.<sup>3</sup>, Gorbacheva V.A.<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> *Republican Scientific Practical Centre «Mother and Child», Minsk, Belarus*

<sup>2</sup> *Educational Institution «Gomel State Medical University», Gomel, Belarus*

<sup>3</sup> *Institution «Gomel Regional Tuberculosis Clinical Hospital», Gomel, Belarus*

**Summary.** From 2004–2015 tuberculosis incidence rates decreased by 2,5 times among the population aged 0–19 years living in the most affected areas by the Chernobyl Disaster of Gomel region. Tuberculosis incidence rates increased by 1,6 times among the population aged 0–19 years living in less affected areas. Tuberculosis incidence rates among population in the age group 0-14 years the most affected areas and less affected areas differ slightly (by 7,6%). Tuberculosis incidence rates among population in the age group 15-19 years from the most affected areas were 2 times higher compared less affected areas. This is indicative of a higher prevalence of tuberculosis among the population aged 15-19 years in the most affected areas compared to less affected areas.

**Keywords:** children, adolescents, tuberculosis, the Chernobyl accident.

Поступила 02.09.2016

## **ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ СРЕДИ ДЕТСКО-ПОДРОСТКОВОГО НАСЕЛЕНИЯ ПОСТРАДАВШИХ ОТ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ КАТАСТРОФЫ РАЙОНОВ МОГИЛЕВСКОЙ ОБЛАСТИ**

**Горбач Л.А.<sup>1</sup>, Воробьев В.О.<sup>2</sup>, Исаенко Н.А.<sup>2</sup>, Ромашенко Д.Г.<sup>2</sup>**

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

<sup>2</sup> *Учреждение здравоохранения «Могилевский областной противотуберкулезный диспансер», г. Могилев, Республика Беларусь*

**Резюме.** В результате исследований установлено, что за период 2004–2015 годы показатель заболеваемости туберкулезом органов дыхания среди детско-подросткового населения наиболее пострадавших от Чернобыльской катастрофы районов Могилевской области увеличился в 1,5 раза. Средние показатели заболеваемости туберкулезом органов дыхания среди детского населения и среди



подросткового населения наиболее пострадавших районов были в 1,5–3,9 раза выше по сравнению с аналогичными показателями менее пострадавших районов. Полученные результаты свидетельствуют о более высоком уровне распространенности туберкулеза органов дыхания среди детско-подросткового населения наиболее пострадавших от Чернобыльской катастрофы районов по сравнению с менее пострадавшими районами.

**Ключевые слова:** детско-подростковое население, туберкулез, Чернобыльская катастрофа.

**Введение.** Республика Беларусь в наибольшей степени пострадала в результате катастрофы на Чернобыльской АЭС. Долгоживущими радионуклидами была загрязнена территория площадью 46,5 тысяч квадратных километров [1]. От последствий катастрофы пострадало 59 районов и 3600 населенных пунктов, где проживало 2,2 миллиона человек [1].

Чернобыльская катастрофа инициировала масштабные научные исследования, направленные на изучение последствий радиоактивного загрязнения, произошедшего в результате аварии, для здоровья населения.

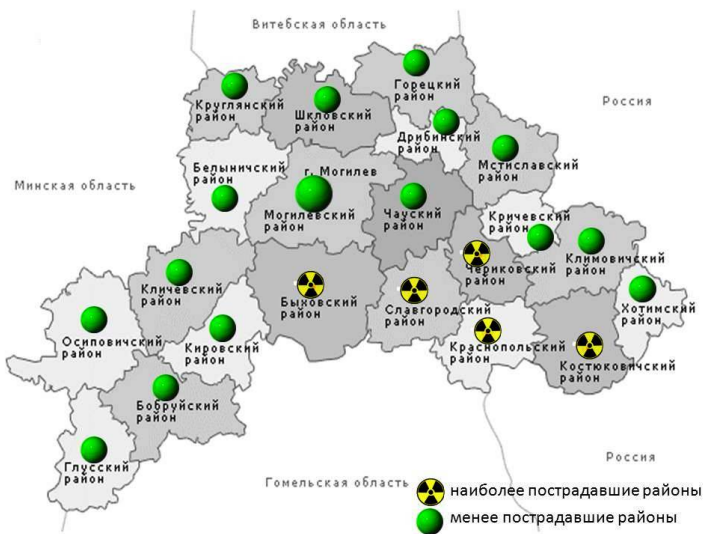
Выявленное среди пострадавшего населения увеличение заболеваемости онкологической патологией, эндокринными заболеваниями, болезнями крови и кроветворных органов, туберкулезом, дифтерией, заболеваниями сердечно-сосудистой системы, заболеваниями мочевыводящих путей ученые напрямую не связывали с последствиями Чернобыльской катастрофы. Однако в своих публикациях они высказывали предположение, что общее ухудшение иммунной системы в результате облучения может привести к возникновению вышеперечисленных заболеваний [2].

Алейникова О.В. с соавторами в своей публикации отмечают увеличение заболеваемости всеми формами хронических лейкозов, увеличение заболеваемости неходжкинскими лимфомами среди населения, проживающего в загрязненных радионуклидами районах Гомельской и Могилевской областей [3]. Эти авторы пишут также об увеличении заболеваемости раком молочной железы среди женщин Гомельской области, проживающих на территориях с плотностью загрязнения цезием-137 более 555 кБк/м<sup>2</sup> за период 1990–2003 гг. [3]. Исследователи указывают, что среди населения, пострадавшего от Чернобыльской аварии, отмечалось увеличение неонкологическими заболеваниями: аутоиммунным тиреоидитом, катарактой, болезнями системы кровообращения [3]. По мнению авторов, причиной роста заболеваемости среди пострадавшего населения явилось сочетанное действие радиации и целого комплекса факторов – природных, антропогенных факторов, психологических потрясений в связи с Чернобыльской аварией, социально-экономическими катаклизмами, распадом СССР, ухудшением уровня жизни [3]. При этом авторы считают, что ионизирующее излучение могло стать пусковым механизмом для негативного действия вышеперечисленных факторов [3].

*Целью* настоящего исследования стало изучение уровня и динамики показателей заболеваемости туберкулезом органов дыхания среди детско-подросткового населения, проживающего в наиболее пострадавших от Чернобыльской катастрофы районах в сопоставлении с менее пострадавшими районами Могилевской области за период 2004–2015 годы.

**Материалы и методы исследования.** Объектом исследования были все пациенты в возрасте до 18 лет с впервые выявленным туберкулезом органов

дыхания, проживающие в Могилевской области в период 2004–2015 годы. Диагноз туберкулеза органов дыхания у пациентов анализируемой группы был верифицирован бактериологическим методом и/или рентгенологическим методом. Все пациенты, включенные в настоящее исследование, были разделены на две группы. Первая группа включала пациентов, проживающих в наиболее пострадавших от Чернобыльской катастрофы районах, вторая группа – пациентов, проживающих в менее пострадавших районах. Перечень наиболее пострадавших районов Могилевской области был составлен в соответствии с Постановлением Совета Министров Республики Беларусь №845 от 9 июня 2000 года [4]. Он включал 5 следующих районов: Быховский, Костюковичский, Краснопольский, Славгородский, Чериковский. В перечень менее пострадавших районов была включена территория города Могилева и все остальные 16 районов Могилевской области, не вошедшие в перечень наиболее пострадавших: Бельничский, Бобруйский, Глусский, Горецкий, Дрибинский, Кировский, Климовичский, Кличевский, Кричевский, Круглянский, Могилевский, Мстиславский, Осиповичский, Хотимский, Чаусский, Шкловский. На рисунке 1 представлена карта Могилевской области с указанием наиболее пострадавших от Чернобыльской катастрофы районов и менее пострадавших.



**Рисунок 1 – Карта Могилевской области**

Нами были вычислены интенсивные годовые показатели заболеваемости туберкулезом органов дыхания среди детско-подросткового населения наиболее пострадавших и менее пострадавших районов Могилевской области за период 2004–2015 годы. Проведено вычисление средних показателей заболеваемости туберкулезом органов дыхания среди детско-подросткового населения, а также раздельно среди детского населения (0–14 лет) и подросткового (15–18 лет) населения.

С помощью программы Microsoft Office Excel по годовым показателям заболеваемости нами были построены два тренда заболеваемости туберкулезом органов дыхания – для детско-подросткового населения наиболее пострадавших и менее пострадавших районов.

Для исключения влияния разницы в возрастном составе населения наиболее пострадавших и менее пострадавших районов нами был использован метод прямой стандартизации показателей заболеваемости по возрасту. Этот метод был применен нами при сравнении показателей заболеваемости туберкулезом органов дыхания среди населения наиболее пострадавших и менее пострадавших районов в возрастных группах 0–14 лет, 15–18 лет, 0–18 лет. Для вычислений мы использовали данные Национального статистического комитета Республики Беларусь о численности населения в разных возрастных группах (1 год, 2 года, 3 года, 4 года, 5 лет, 6 лет, 7 лет, 8 лет, 9 лет, 10 лет, 11 лет, 12 лет, 13 лет, 14 лет, 15 лет, 16 лет, 17 лет и 18 лет) по районам Могилевской области, городу Могилеву, Беларуси за 2004–2015 годы. В качестве стандарта мы использовали численность населения Беларуси в возрастных группах 0–14 лет, 15–18 лет, 0–18 лет в среднем за 2004–2015 годы. Стандарт был вычислен нами на основе данных о численности населения в каждом возрасте (1 год, 2 года, 3 года и т.д.) за каждый год (2004, 2005, 2006 и т.д.) из анализируемого периода времени.

**Результаты исследования и обсуждение.** За период 2004–2015 годы показатель заболеваемости туберкулезом органов дыхания среди детско-подросткового населения наиболее пострадавших районов увеличился в 1,5 раза с 3,7 до 5,4 на 100 тысяч человек. Динамика показателей заболеваемости туберкулезом среди населения менее пострадавших районов имела обратную тенденцию. За этот же период времени показатель заболеваемости туберкулезом органов дыхания среди детско-подросткового населения менее пострадавших районов снизился на 57,4 % с 2,6 до 1,1 на 100 тысяч человек. Эти данные представлены на рисунке 2.



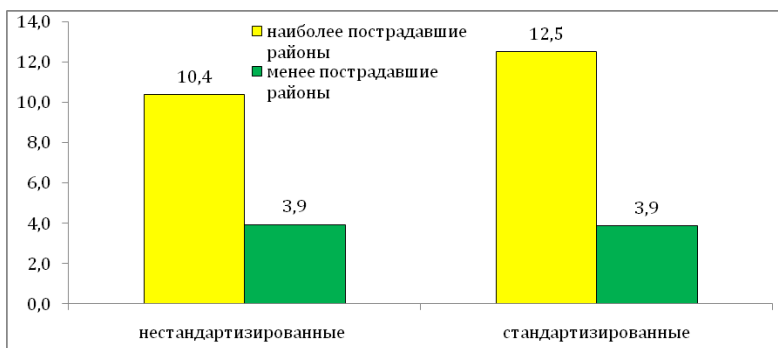
**Рисунок 2 – Динамика заболеваемости туберкулезом органов дыхания среди детско-подросткового населения за период 2004–2015 годы**

С использованием возможностей программы Microsoft Office Excel по годовым показателям заболеваемости туберкулезом органов дыхания мы

построили два линейных тренда для детско-подросткового населения, проживающего в наиболее пострадавших районах и для населения, проживающего в менее пострадавших районах. Как видно из рисунка 2, построенный нами линейный тренд 1 показывал увеличение заболеваемости туберкулезом органов дыхания среди детско-подросткового населения наиболее пострадавших районов. В тоже время линейный тренд 2 имел тенденцию к снижению и прогнозировал снижение показателей заболеваемости туберкулезом органов дыхания в менее пострадавших районах.

Мы вычислили средние показатели заболеваемости туберкулезом органов дыхания среди детско-подросткового населения за период 2004–2015 годы. Как показало наше исследование, показатель заболеваемости туберкулезом органов дыхания среди детско-подросткового населения наиболее пострадавших районов составил 10,4 на 100 тысяч человек и был в 2,6 раза выше по сравнению с аналогичным показателем менее пострадавших районов – 3,9 на 100 тысяч человек. Это свидетельствовало о более высоком уровне распространенности туберкулеза органов дыхания среди детско-подросткового населения наиболее пострадавших районов.

Возрастной состав населения может влиять на уровень показателей заболеваемости. С учетом этого, для нивелирования возрастного состава детско-подросткового населения наиболее пострадавших и менее пострадавших районов, мы в нашем исследовании применили метод прямой стандартизации и вычислили стандартизированные показатели заболеваемости туберкулезом органов дыхания за анализируемый период времени. В качестве стандарта мы использовали численность населения в возрасте 0–18 лет Республики Беларусь в среднем за 2004–2015 годы. Результаты наших вычислений представлены на рисунке 3.

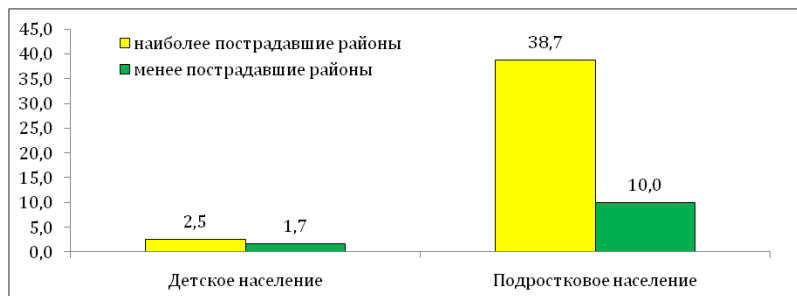


**Рисунок 3 – Нестандартизированные и стандартизированные показатели заболеваемости туберкулезом органов дыхания среди детско-подросткового населения за период 2004–2015 годы**

Как видно из рисунка 3, различие между уровнем заболеваемости туберкулезом органов дыхания среди детско-подросткового населения наиболее пострадавших и менее пострадавших районов после проведения стандартизации показателей увеличилось. Если до стандартизации различие между показателями было в 2,6 раза (10,4 и 3,9 на 100 тысяч человек), то после стандартизации – в 3,2

раза (12,5 и 3,9 на 100 тысяч человек). Следовательно, если бы состав детско-подросткового населения наиболее пострадавших и менее пострадавших районов был бы одинаков, то различия в уровне показателей заболеваемости туберкулезом органов дыхания были бы еще более выражены.

Аналогичным методом нами были вычислены средние показатели заболеваемости туберкулезом органов дыхания отдельно – среди детского и среди подросткового населения за весь анализируемый период. Эти данные представлены на рисунке 4.

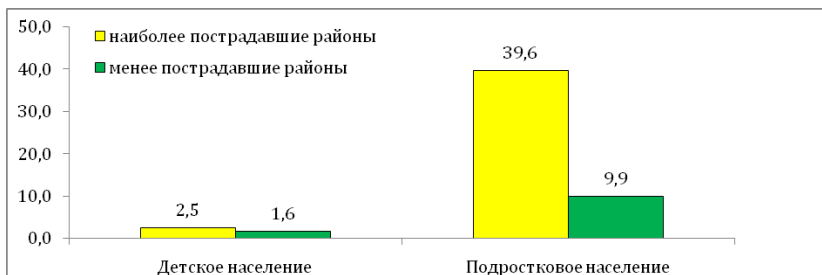


**Рисунок 4 – Нестандартизированные средние показатели заболеваемости туберкулезом органов дыхания среди детского и среди подросткового населения за период 2004–2015 годы**

Как видно из рисунка 4, показатель заболеваемости туберкулезом органов дыхания среди детского населения наиболее пострадавших районов был выше в 1,5 раза по сравнению с аналогичным показателем в менее пострадавших районах (2,5 и 1,7 на 100 тысяч человек). Это свидетельствовало о более высокой распространенности туберкулеза органов дыхания среди детского населения наиболее пострадавших районов по сравнению с менее пострадавшими районами.

Особенно значительные различия выявлены нами между показателями заболеваемости туберкулезом органов дыхания среди подросткового населения. Показатель заболеваемости туберкулезом органов дыхания среди подросткового населения наиболее пострадавших районов был в 3,9 раза выше по сравнению с аналогичным показателем заболеваемости менее пострадавших районов (38,7 и 10,0 на 100 тысяч человек). Это свидетельствовало о более высокой распространенности туберкулеза органов дыхания среди подросткового населения наиболее пострадавших районов по сравнению с менее пострадавшими районами.

По аналогии исследования показателей заболеваемости среди детско-подросткового населения, мы вычислили стандартизированные показатели заболеваемости туберкулезом органов дыхания среди детского и подросткового населения за анализируемый период времени. В качестве стандарта мы использовали численность населения Беларуси в среднем за 2004–2015 годы в возрастных группах 0–14 лет и 15–18 лет. Результаты наших вычислений представлены на рисунке 5.



**Рисунок 5 – Стандартизированные показатели заболеваемости туберкулезом органов дыхания среди детского и подросткового населения за период 2004–2015 годы**

Как видно из рисунка 5, после стандартизации уровень анализируемых показателей заболеваемости туберкулезом органов дыхания в наиболее пострадавших и менее пострадавших районах почти не изменился: до стандартизации 2,5 и 1,7 на 100 тысяч человек (в 1,5 раза выше), после стандартизации – 2,5 и 1,6 на 100 тысяч человек (тоже самое, в 1,5 раза выше). Это указывает на то, что при одинаковом возрастном составе детского населения наиболее пострадавших и менее пострадавших районов разница между сравниваемыми показателями заболеваемости туберкулезом органов дыхания сохранилась бы.

Как показало наше исследование, различия между сравниваемыми показателями заболеваемости туберкулезом органов дыхания среди подросткового населения наиболее пострадавших и менее пострадавших районов после проведения стандартизации увеличились. Так, если до стандартизации эти показатели различались в 3,9 раза (38,7 и 10,0 на 100 тысяч человек), то после стандартизации – в 4 раза – (39,6 и 9,9 на 100 тысяч человек). Таким образом, при одинаковом составе подросткового населения наиболее пострадавших и менее пострадавших районов разница между сравниваемыми показателями заболеваемости туберкулезом органов дыхания была бы еще более выражена.

**Заключение.** На основании проведенных исследований сделаны следующие выводы:

1. За период 2004–2015 годы показатель заболеваемости туберкулезом органов дыхания среди детско-подросткового населения Могилевской области увеличился в 1,5 раза в наиболее пострадавших районах и снизился на 57,4 % в менее пострадавших районах.

2. Средний показатели заболеваемости туберкулезом органов дыхания среди детско-подросткового населения наиболее пострадавших районов составил 10,4 на 100 тысяч человек и был в 2,6 раза выше по сравнению с аналогичным показателем менее пострадавших районов – 3,9 на 100 тысяч человек. После проведения стандартизации различие между сравниваемыми показателями увеличилось.

3. Средний показатели заболеваемости туберкулезом органов дыхания среди детского населения наиболее пострадавших районов составил 2,5 на 100 тысяч человек и был в 1,5 раза выше по сравнению с аналогичным показателем менее пострадавших районов – 1,7 на 100 тысяч человек. После проведения стандартизации различие между сравниваемыми показателями не изменилось.

4. Средний показатели заболеваемости туберкулезом органов дыхания среди подросткового населения наиболее пострадавших районов составил 38,7 на 100 тысяч человек и был в 3,9 раза выше по сравнению с аналогичным показателем менее пострадавших районов – 10,0 на 100 тысяч человек. После проведения стандартизации различие между сравниваемыми показателями увеличилось.

5. Полученные результаты свидетельствуют о более высоком уровне распространенности туберкулеза органов дыхания среди детско-подросткового населения наиболее пострадавших от Чернобыльской катастрофы районов Могилевской области по сравнению с менее пострадавшими районами.

#### Литература

1. Концепция Государственной программы по преодолению последствий катастрофы на Чернобыльской АЭС на 2011 – 2015 годы и на период до 2020 года. Электронный доступ (дата доступа – 01.08.2016): [http://www.chernobyl.gov.by/index.php?option=com\\_content&view=article&id=33&Itemid=17](http://www.chernobyl.gov.by/index.php?option=com_content&view=article&id=33&Itemid=17).

2. Report of the Secretary-General and committees to the General Assembly of the UN A/50/418. Strengthening of the coordination of humanitarian and disaster relief assistance of the United Nations, including special economic assistance: strengthening of international cooperation and coordination of efforts to study, mitigate and minimize the consequences of the Chernobyl disaster. 8 September 1995. 17 p.

Электронный доступ (дата доступа – 01.08.2016): <http://www.un.org/documents/ga/docs/50/plenary/a50-418.htm>.

3. Алейникова, О.В. Медицинские последствия катастрофы на Чернобыльской АЭС. [Текст] / О.В. Алейникова, К.У. Вильчук, И.Е. Гурманчук, С.Г. Гусев, Е.П. Демидчик, Ю.Е. Демидчик, Э.К. Капитонова, В.В. Колбанов, Г.И. Лазюк, М.П. Потапнев, Е.Я. Сосновская // 20 лет после чернобыльской катастрофы: последствия в Республике Беларусь и их преодоление. Национальный доклад. // Под редакцией В.Е. Шевчука, В.Л. Гурачевского. – Минск: Комитет по проблемам последствий катастрофы на Чернобыльской АЭС при Совете Министров Республики Беларусь. – 2006. – С.45-60.

Электронный доступ (дата доступа – 01.08.2016): [http://www.chernobyl.gov.by/index.php?option=com\\_content&view=article&id=32&Itemid=19](http://www.chernobyl.gov.by/index.php?option=com_content&view=article&id=32&Itemid=19).

4. Постановление Совета Министров Республики Беларусь от 9 июня 2000 г. № 845 «О некоторых мерах экономической поддержки организаций потребительской кооперации, расположенных в наиболее пострадавших от аварии на Чернобыльской АЭС районах республики». Национальный реестр правовых актов Республики Беларусь, 5/3381. Собрание декретов, указов Президента и постановлений Правительства Республики Беларусь, 2000 г., № 16, С. 469.

### PULMONARY TUBERCULOSIS INCIDENCE RATES AMONG THE CHILDREN POPULATION AND THE ADOLESCENT POPULATION IN AREAS OF THE MOGILEV REGION THE MOST AFFECTED BY THE CHERNOBYL DISASTER

Gorbach L.A.<sup>1</sup>, Vorobiev V.O.<sup>2</sup>, Isaenko N.A.<sup>2</sup>, Romashchenko D.G.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>State Institution «Republican Scientific and Practical Centre «Mother and Child»,  
Minsk, Belarus

<sup>2</sup>Healthcare Institution «Mogilev Regional Tuberculosis Dispensary», Mogilev, Belarus

**Summary.** From 2004–2015, pulmonary tuberculosis incidence rates increased by 1,5 times among the child population and the adolescent population in the most affected areas by the Chernobyl Disaster of Mogilev region. Pulmonary tuberculosis incidence rates increased by 1,5 times among the child population in the most affected areas compared less affected areas. Pulmonary tuberculosis incidence rates increased by 3,9

times among the adolescent population in the most affected areas compared less affected areas. This is indicative of a higher prevalence of pulmonary tuberculosis among the child population and the adolescent population in the most affected areas compared to less affected areas.

**Keywords:** children, adolescents, tuberculosis, the Chernobyl accident.

Поступила 02.09.2016

## СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ ИЗ КОНТАКТА С ПАЦИЕНТАМИ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ В ПОСТРАДАВШИХ ОТ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АВАРИИ РАЙОНАХ

Горбач Л.А.<sup>1</sup>, Шарапова С.О.<sup>2</sup>, Сакович И.С.<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», г. Минск, Республика Беларусь

**Резюме.** Проведено изучение данных анамнеза, результатов туберкулинодиагностики и показателей иммунитета у детей, имеющих семейный контакт с пациентами с туберкулезом и проживающих в наиболее пострадавших от Чернобыльской аварии районах по сравнению с такими же детьми, но проживающими в менее пострадавших районах. У детей, проживающих в наиболее пострадавших районах, выявлено достоверно более низкое содержание CD19+ В-лимфоцитов и CD4+ Т-лимфоцитов памяти, по сравнению с группой детей из менее пострадавших районов. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости проведения дальнейших исследований показателей иммунитета у детей, проживающих в наиболее пострадавших от Чернобыльской аварии районах.

**Ключевые слова:** дети, туберкулез, иммунитет, Чернобыльская авария.

**Введение.** Основным фактором риска возникновения туберкулеза у детей является контакт с пациентами с туберкулезом. Этот риск возрастает с увеличением близости, длительности контакта и массивности бактериовыделения, выявляемого у пациента с туберкулезом. Согласно результатам проведенных нами исследований, за период 2007–2011 годы средний показатель заболеваемости туберкулезом среди детей и подростков, проживающих в условиях семейного контакта с пациентами с туберкулезом, в 69–95 раз превышал аналогичный показатель заболеваемости туберкулезом среди всего детско-подросткового населения Беларуси [1, 2]. При этом средний показатель заболеваемости туберкулезом среди детей в возрасте от 0 до 14 лет, проживающих в условиях семейного контакта, за вышеуказанный период составил 149,5 на 100 тысяч детей и был в 73,3 раза выше по сравнению с аналогичным показателем заболеваемости туберкулезом среди всего детского населения республики [1, 2]. Средний показатель заболеваемости туберкулезом среди подростков в возрасте 15–17 лет, проживающих в условиях семейного контакта, был еще выше и составил 1052,2 на 100 тысяч подростков. Этот показатель в 89,6 раз превышал аналогичный средний показатель заболеваемости туберкулезом среди всего подросткового населения республики [1, 2].



Таким образом, проблема заболеваемости туберкулезом среди детей и подростков, проживающих в условиях семейного контакта с пациентами с туберкулезом, сохраняет свою актуальность.

*Целью* настоящего исследования явилось изучение состояния здоровья у детей, имеющих семейный контакт с пациентом с туберкулезом и проживающих в наиболее пострадавших от аварии на Чернобыльской АЭС районах на основе данных анамнеза, результатов туберкулинодиагностики и показателей клеточного иммунитета.

**Материалы и методы исследования.** Объектом исследования были 35 детей, клинически здоровых, не имеющих симптомов заболевания туберкулезом, но имеющих семейный контакт с пациентами с туберкулезом, проживающих в наиболее пострадавших от Чернобыльской аварии районах и менее пострадавших районах Гомельской и Могилевской областей.

Перечень наиболее пострадавших районов Гомельской и Могилевской областей был составлен в соответствии с Постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 9 июня 2000 года №845 «О некоторых мерах экономической поддержки организаций потребительской кооперации, расположенных в наиболее пострадавших от аварии на Чернобыльской АЭС районах республики». Перечень включал 13 районов Гомельской области (Брагинский, Буда-Кошелевский, Ветковский, Добрушский, Ельский, Калинковичский, Кормянский, Лельчицкий, Наровлянский, Речицкий, Рогачёвский, Хойникский, Чечерский районы) и 5 районов Могилевской области (Быховский, Костюковичский, Краснопольский, Славгородский, Чериковский районы). Перечень менее пострадавших районов включал все остальные 8 районов Гомельской области и 16 районов Могилевской области, которые не вошли в перечень наиболее пострадавших районов, а также территорию города Гомеля и города Могилева. На рисунке 1 представлена карта Гомельской и Могилевской областей с указанием наиболее пострадавших от аварии на Чернобыльской АЭС районов и менее пострадавших.

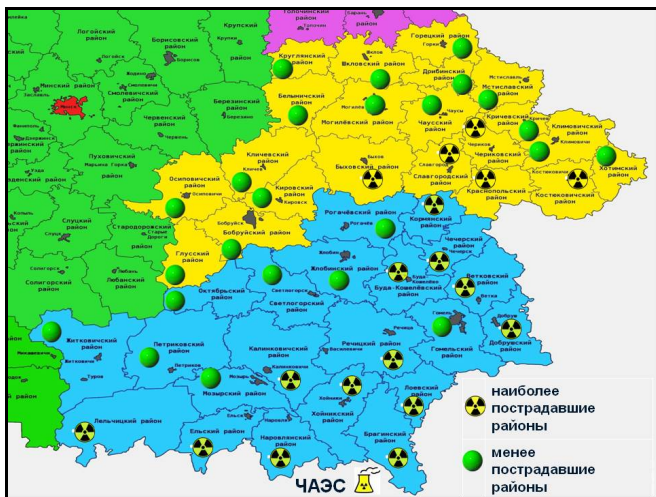


Рисунок 1 – Карта Гомельской и Могилевской областей

Все обследованные дети были разделены на две группы. Основная группа включала 17 детей, проживающих в наиболее пострадавших от Чернобыльской аварии районах. Группа сравнения включала 18 детей, проживающих в менее пострадавших районах. Все дети были из семей, где хотя бы один из родителей или близкий родственник болел активной формой туберкулеза. У 4 детей из всей обследованной группы болели туберкулезом оба родителя.

Всем детям двух анализируемых групп было проведено комплексное рентгенологическое и бактериологическое обследование, а также туберкулинодиагностика с помощью постановки внутрикожной пробы Манту с 2 туберкулиновыми единицами PPD-L. На основании результатов обследования у всех детей анализируемых групп был исключен диагноз активного туберкулеза. Далее было проведено углубленное иммунологическое обследование с помощью восьмицветной проточной цитометрии с использованием процедуры безотмывочного лизирования (lyse/no-wash) на станции пробоподготовки и проточном цитофлуориметре Navios (Beckman Coulter) с использованием моноклональных антител, конъюгированных с FITC, фикоэритрином (PE), ECD, PC-5, PC-7, APC, APC-Alexa 750 (Becton & Dickinson, USA, Immunotech, France, Beckman Coulter, USA, R&D, USA). Исследование состояния иммунной системы включало в себя определение следующих показателей клеточного иммунитета:

- стандартное иммунологическое исследование: Т-лимфоциты (CD3+), Т-хелперы (CD3+CD4+), цитотоксические Т-клетки (CD3+CD8+), В-лимфоциты (CD19+), натуральные киллеры (CD3-CD16+CD56+);

- дополнительное исследование: тимические мигранты (CD3+CD4+CD31+CD45RA+), наивные Т-хелперы (CD3+CD4+CD45RA+), Т-хелперы памяти (CD3+CD4+CD45RO+), наивные CD8+ Т-лимфоциты (CD3+CD8+CD45RA+), CD8+ памяти (CD3+CD8+CD45RO+), количество лейкоцитов; количество лимфоцитов % и абсолютное число в кл/мкл.

Обработка данных проводилась с использованием различных статистических методов: количественные признаки сравнивались с помощью вычисления критерия Стьюдента, качественные – с помощью вычисления критерия  $\chi^2$ , критерия z. Вычисляемые коэффициенты сопоставлялись с их критическим значением для 5 % уровня значимости.

**Результаты исследования и обсуждение.** Обе группы не отличались между собой по среднему возрасту. В основной группе средний возраст детей составил  $10,41 \pm 4,00$  лет, в группе сравнения –  $10,61 \pm 5,14$  лет ( $t = -0,128$ ,  $p = 0,899$ ). Различия между группами не достоверно. Группы статистически не отличались между собой по количеству мальчиков и девочек ( $\chi^2 = 2,303$ ,  $p = 0,129$ ). В основной группе было 11 мальчиков (64,71 %) и 6 (35,29 %) девочек, в группе сравнения – 6 (33,33 %) мальчиков и 11 (66,67 %) девочек. Различия между группами не достоверно. Таким образом, анализируемые группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Мы проанализировали частоту встречаемости случаев заболевания туберкулезом, включая мультирезистентные формы в семьях у детей анализируемых групп. В основной группе в 14 случаях один из родителей имел туберкулез, а в 3 случаях оба родителя болели туберкулезом. У одного ребенка в этой группе был контакт с заболевшим туберкулезом отцом и братом. Кроме этого, в этой же группе было двое детей, у которых болел туберкулезом отец, дядя, прадед. В семьях детей группы сравнения в 17 случаях один из родителей

имел туберкулез, а в 1 случае оба родителя болели туберкулезом. Различия по частоте встречаемости случаев туберкулеза у родителей детей двух сравниваемых групп не достоверно:  $\chi^2 = 0,351$ ,  $p = 0,554$ .

Мультирезистентные формы туберкулеза у родителей детей из основной группы встречались в 13 случаях, у родителей детей из группы сравнения – в 8 случаях. Различия по данному признаку не достоверно:  $\chi^2 = 2,521$ ,  $p = 0,112$ .

Мы проанализировали частоту встречаемости случаев смерти от туберкулеза, включая случаи смерти от мультирезистентных форм туберкулеза, в семьях у детей анализируемых групп. В основной группе у двух детей в семьях имелись случаи смерти родителей от туберкулеза, в группе сравнения – у одного ребенка был случай смерти отца от мультирезистентной формы туберкулеза. Различия по частоте встречаемости случаев смерти в семьях детей двух сравниваемых групп не достоверно:  $\chi^2 = 0,003$ ,  $p = 0,959$ . Различия по частоте встречаемости случаев смерти от мультирезистентного туберкулеза в семьях двух сравниваемых групп также не достоверно:  $\chi^2 = 0,001$ ,  $p = 0,977$ .

Таким образом, мы не выявили достоверных различий между сравниваемыми группами детей по частоте встречаемости случаев заболеваний туберкулезом, случаев смерти от туберкулеза в семьях. Мы не выявили также достоверных различий между сравниваемыми группами детей по частоте встречаемости случаев заболеваний мультирезистентным туберкулезом, случаев смерти от мультирезистентного туберкулеза в семьях.

Как показало наше исследование, все дети сравниваемых групп относились к категории часто длительно болеющих. В течение последнего календарного года до проведения иммунологического обследования в рамках настоящего исследования у всех детей сравниваемых групп были многократно зарегистрированы различные острые инфекционные заболевания. Мы проанализировали все перенесенные заболевания и их частоту встречаемости у детей анализируемых групп за последний календарный год. Как показало наше исследование, наиболее часто встречаемыми заболеваниями у детей обеих групп были: ОРВИ, ветряная оспа, острый бронхит, острый отит, пневмония. ОРВИ была зарегистрирована у 82,4 % детей основной группы и у всех детей (100 %) группы сравнения. Ветряная оспа была диагностирована у 47,1 % детей основной группы и у половины детей (50 %) группы сравнения. Острый бронхит был зарегистрирован у 47,1 % детей основной группы и у 27,8 % детей группы сравнения. Острым отитом болели 17,6 % детей основной группы и 27,8 % детей группы сравнения. Пневмония была диагностирована у 23,5 % детей основной группы и у 16,7 % детей группы сравнения. При сравнении двух групп детей по частоте встречаемости вышеперечисленных заболеваний с помощью вычисления критерия  $z$  мы не получили достоверных различий. Таким образом, дети сравниваемых групп не отличались по частоте встречаемости различных инфекционных заболеваний, перенесенных за последний календарный год.

Нами проведено вычисление среднего размера папулы на внутрикожное введение туберкулина при пробе Манту у детей анализируемых групп. Средний размер папулы у детей основной группы составил  $6,88 \pm 6,30$  мм, в группе сравнения –  $9,89 \pm 5,46$  мм. Различия между группами не достоверно:  $t = -1,511$ ,  $p = 0,140$ . Таким образом, дети обеих групп не отличались между собой по чувствительности к туберкулину, определяемой с помощью пробы Манту.

Нами были проанализированы показатели клеточного иммунитета у детей двух сравниваемых групп. Как показало наше исследование, из 30 анализируемых показателей клеточного иммунитета достоверные различия между двумя группами детей получены по 3 показателям.

У детей основной группы по сравнению с детьми группы сравнения выявлены достоверно более низкие показатели CD19+ В-лимфоцитов как в процентном, так и в абсолютном содержании. Так, у детей основной группы процентное содержание CD19+ В-лимфоцитов составило  $13,82 \pm 4,651$  %, у детей группы сравнения –  $17,32 \pm 3,597$  %. Различие между двумя группами достоверно –  $t = -2,494$ ;  $p = 0,018$ . У детей основной группы абсолютное содержание CD19+ В-лимфоцитов составило  $288,8 \pm 134,9$  кл/мкл, у детей группы сравнения –  $438,1 \pm 193,3$  кл/мкл. Различие между двумя группами достоверно –  $t = -2,634$ ;  $p = 0,013$ . Таким образом, у детей, проживающих в наиболее пострадавших районах, выявлено статистически значимое снижение содержания CD19+ В-лимфоцитов по сравнению с детьми, проживающими в менее пострадавших районах. По нашему мнению, выявленная закономерность могла быть обусловлена воздействием радиационного фактора на клеточный иммунитет у детей, проживающих в наиболее загрязненных районах. Высокая радиочувствительность В-клеток по сравнению с Т-клетками давно доказана в исследованиях на мышах Anderson R.E. с соавторами (1977) [3], Durum S.K., Gengozian N. (1978) [4], в исследованиях на крысах Bazin H., Platteau B. (1986) [5], а также в исследованиях крови человека Schwartz J.L. с соавторами (1983) [6], Ashwell J.D. с соавторами (1986) [7]. Высокая радиочувствительность CD19+ лимфоцитов (В-клеток), по сравнению с CD3+ (Т-клеток) была подтверждена Philippe J. С соавторами (1997) [8]. Таким образом, обнаруженное нами в ходе нашего исследования более низкое содержание CD19+ В-лимфоцитов у детей, проживающих в наиболее пострадавших от аварии на Чернобыльской АЭС районах, согласуется с данными других исследователей, которые доказали в своих исследованиях более высокую радиочувствительность CD19+ В-лимфоцитов по сравнению с другими клетками. Вместе с тем, полученные нами результаты требуют проведения дальнейших исследований в данном направлении.

Помимо этого, у детей основной группы по сравнению с детьми группы сравнения выявлено достоверно более низкое абсолютное содержание CD4+ Т-лимфоцитов памяти (CD3+CD4+CD45R0+). У детей основной группы абсолютное содержание CD4+ Т-лимфоцитов памяти (CD3+CD4+CD45R0+) составило  $361,1 \pm 94,01$  кл/мкл, у детей группы сравнения –  $461,7 \pm 133,6$  кл/мкл. Различие между двумя группами достоверно –  $t = -2,562$ ;  $p = 0,015$ .

По нашему мнению, более низкое содержание CD4+ Т-лимфоцитов памяти (CD3+CD4+CD45R0+) у детей, проживающих в наиболее пострадавших от аварии на Чернобыльской АЭС районах, могло быть также обусловлено влиянием радиационного фактора. Выявленная нами закономерность согласуется с данными других исследователей. Godekmerdan A. С соавторами определил в своем исследовании более низкий уровень CD4+ Т-лимфоцитов у радиологов, подвергавшихся профессиональному воздействию низким уровнями ионизирующего излучения, по сравнению с группой сравнения [9].

Вместе с тем, полученные нами результаты требуют проведения углубленных исследований показателей иммунитета у детей, проживающих в наиболее пострадавших от аварии на Чернобыльской АЭС районах.

**Заключение.** На основании проведенных исследований сделаны следующие выводы:

1. Мы не выявили достоверных различий по частоте встречаемости случаев заболеваний туберкулезом, случаев смерти от туберкулеза, случаев заболеваний мультирезистентным туберкулезом, случаев смерти от мультирезистентного туберкулеза в семьях детей, имеющих контакт с пациентом с туберкулезом и проживающих в наиболее пострадавших от Чернобыльской аварии районах по сравнению с группой сравнения.

2. Все дети, имеющие семейный контакт с пациентом с туберкулезом, относились к категории часто длительно болеющих детей. Наиболее часто встречаемыми заболеваниями у этих детей были: ОРВИ, ветряная оспа, острый бронхит, острый отит, пневмония. Мы не выявили достоверных различий по частоте встречаемости вышеперечисленных заболеваний у детей, проживающих в наиболее пострадавших от Чернобыльской аварии районах по сравнению с группой сравнения.

3. У детей, проживающих в наиболее пострадавших от Чернобыльской аварии районах, по сравнению с группой сравнения выявлено достоверно более низкое содержание CD19 + В-лимфоцитов как в процентном, так и в абсолютном выражении, а также более низкое абсолютное содержание CD4+ Т лимфоциты памяти, что согласуется с данными других исследователей.

4. Полученные результаты требуют проведения дальнейших углубленных исследований показателей иммунитета у детей, проживающих в наиболее пострадавших от Чернобыльской аварии районах.

### **Литература**

1. Gorbach L. Tuberculosis in children of Belarus. *Eur Respir J* 2013; 42: Suppl. 57, 337s. P1614. Электронный доступ (дата доступа – 26.07.2016): [http://erj.ersjournals.com/content/42/Suppl\\_57/P1614](http://erj.ersjournals.com/content/42/Suppl_57/P1614).

2. Горбач, Л.А., Заболеваемость туберкулезом детей из семейных контактов в Республике Беларусь. Тезисы VI Конгресса педиатров стран СНГ «Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания» (г. Минск, 9-10 октября 2014 года) / 9–10 октября 2014 год, Национальная библиотека Беларуси, Минск, проспект Независимости, 116. – С.39-40. Электронный доступ (дата доступа – 26.07.2016): [http://www.fpcis.org/sites/default/files/tezissng-2014\\_rekl.pdf](http://www.fpcis.org/sites/default/files/tezissng-2014_rekl.pdf).

3. Anderson R.E., Olson G.B., Astry J.R., Howarth J.L., Troup G.M., Bartels P.H.: Radiosensitivity of T and B lymphocytes. IV. Effect of whole body irradiation upon various lymphoid tissues and numbers of recirculating lymphocytes. *J Immunol* 118: 1191-2000, 1977.

4. Durum S.K., Gengozian N. The comparative radiosensitivity of T and B lymphocytes. *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med* 34: 1-15, 1978.

5. Bazin H., Platteau B. Lymphocyte disappearance and reappearance after a single whole-body irradiation dose of 5 Gy. *Ann Inst Pasteur Immunol* 137C: 313-328, 1986.

6. Schwartz J.L., Darr J.C., Gaulden M.E. Survival and PHA-stimulation of gamma-irradiated human peripheral blood T lymphocyte subpopulations. *Mutat Res* 107: 413-425, 1983.

7. Ashwell J.D., Schwartz R.H., Mitchell J.B., Russo A. Effect of gamma radiation on resting B lymphocytes. I. Oxygen-dependent damage to the plasma membrane results in increased permeability and cell enlargement. *J Immunol* 136: 3649-3656, 1986.

8. Philippe J, Louagie H., Thierens H., Vral A., Cornelissen M., De Ridder L. Quantification of apoptosis in lymphocyte subsets and effect of apoptosis on apparent expression of membrane antigens. *Cytometry* 29:242-249, 1997.

9. Godekmerdan A., Ozden M, Ayar A, Gursu MF, Ozan AT, Serhatlioglu S. Diminished cellular and humoral immunity in workers occupationally exposed to low levels of ionizing radiation. Arch Med Res. 2004 Jul-Aug; 35(4):324-8.

Электронный доступ (дата доступа – 26.07.2016): <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15325507>.

## **THE STATE OF HEALTH OF CHILDREN FROM CONTACT WITH PATIENTS WITH TUBERCULOSIS IN THE AREAS MOST AFFECTED BY THE CHERNOBYL DISASTER**

**Gorbach L.A.<sup>1</sup>, Sharapova S.O.<sup>2</sup>, Sakovich I.S.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*State Institution «Republican Scientific and Practical Centre «Mother and Child» Minsk, Belarus*

<sup>2</sup>*State Institution «Belarusian Research Centre for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology» Minsk, Belarus*

**Summary.** The objective of this study was to research of history, sensitivity to tuberculin and indicators of immunity in children from a family contact with patients with tuberculosis and living in the areas most affected by the Chernobyl disaster compared with the same children, but living in the less affected areas. Children living in the areas most affected by the Chernobyl disaster compared to comparison group identified reliably lower content of CD19 + B lymphocytes and CD4 + T lymphocytes memory. The results of the present study demonstrate the need for further research on the health of children living in the areas most affected by the Chernobyl disaster.

**Keywords:** children, tuberculosis, immunity, the Chernobyl Disaster.

Поступила 16.09.2016

## **УРОВЕНЬ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗОМ И ЕЕ ДИНАМИКА СРЕДИ ПОДРОСТКОВОГО НАСЕЛЕНИЯ ПОСТРАДАВШИХ ОТ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ КАТАСТРОФЫ РАЙОНОВ**

**Горбач Л.А.**

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

**Резюме.** Медицинские последствия Чернобыльской катастрофы остаются предметом пристального внимания ученых всего мира. Целью настоящего исследования стало изучение уровня и динамики показателей заболеваемости туберкулезом среди подросткового населения в возрасте 15-19 лет, проживающего в наиболее пострадавших от Чернобыльской катастрофы районах в сопоставлении с менее пострадавшими районами за период 2004-2015 годы. Объектом исследования были 249 пациентов с впервые выявленным активным туберкулезом, проживающих в Гомельской и Могилевской областях. Проведено вычисление интенсивных показателей заболеваемости туберкулезом, использован метод прямой стандартизации. Установлено, что показатели заболеваемости туберкулезом среди подросткового населения в наиболее пострадавших районах выше по сравнению с аналогичными показателями менее пострадавших районов.

**Ключевые слова:** подростковое население, туберкулез, Чернобыльская катастрофа.

**Введение.** Катастрофа на Чернобыльской АЭС, случившаяся 30 лет назад, считается самой крупной техногенной катастрофой в мире. В результате неконтролируемого выброса радионуклидов в окружающую среду произошло облучение людей, участвовавших в ликвидации последствий аварии, населения, эвакуированного из наиболее загрязненных районов, и населения, постоянно проживающего в загрязненных районах. Около 70% радиоактивных осадков выпало на территории Беларуси, в результате чего уровень загрязнения ее территории является самым высоким из всех пострадавших от этой трагедии стран [1]. Экономический ущерб, нанесенный Чернобыльской катастрофой Беларуси, оценивается в 235 миллиардов долларов [2, 3]. В результате катастрофы пострадало 23,5 % территории Беларуси, на которой проживало почти четверть населения страны [2]. С карты страны навсегда исчезло 470 населенных пунктов. Чернобыльская авария затронула половину из 118 районов Беларуси, из которых 21 район в настоящее время относится к наиболее пострадавшим [4]. В целях радиационной защиты населения в чистые регионы республики переселено 137,7 тысяч жителей из наиболее загрязненных населенных пунктов Гомельской и Могилевской областей [2].

Несмотря на то, что с момента аварии прошло уже 30 лет, медицинские последствия Чернобыльской катастрофы остаются предметом пристального внимания ученых всего мира, поскольку связанное с катастрофой радиационное воздействие на население не имеет аналогов. В докладе экспертов Всемирной организации здравоохранения «Медицинские последствия Чернобыльской аварии и специальные программы здравоохранения» подчеркивается важность проведения эпидемиологических исследований инфекционной заболеваемости среди населения пострадавших от Чернобыльской катастрофы районов [5].

Целью настоящего исследования стало изучение уровня и динамики показателей заболеваемости туберкулезом среди подросткового населения в возрасте 15-19 лет, проживающего в наиболее пострадавших от Чернобыльской катастрофы районах в сопоставлении с менее пострадавшими районами за период 2004-2015 годы.

**Материалы и методы исследования.** Объектом исследования были 249 пациентов в возрасте от 15 до 19 лет с впервые выявленным активным туберкулезом, проживающих в Гомельской и Могилевской областях в период 2004-2015 годы. Диагноз туберкулеза у пациентов был подтвержден рентгенологическим и бактериологическим методами. Все пациенты, включенные в настоящее исследование, были разделены на две группы. Первая группа включала пациентов, проживающих в наиболее пострадавших от Чернобыльской катастрофы районах, вторая группа – пациентов, проживающих в менее пострадавших районах. Перечень наиболее пострадавших районов Гомельской и Могилевской областей был составлен в соответствии с Постановлением Совета Министров Республики Беларусь №845 от 9 июня 2000 года [4]. Он включал 18 районов, в том числе 13 районов Гомельской области (Брагинский, Буда-Кошелевский, Ветковский, Добрушский, Ельский, Калинковичский, Кормянский, Лельчицкий, Наровлянский, Речицкий, Рогачёвский, Хойникский, Чечерский районы) и 5 районов Могилевской области (Быховский, Костюковичский, Краснопольский, Славгородский, Чериковский). В





наиболее пострадавших районах. Самый высокий уровень заболеваемости туберкулезом в этих районах был отмечен в 2011 году (40,7 на 100 тысяч человек), а самый низкий – в 2007 году (13,7 на 100 тысяч человек). Эти данные представлены на рисунке 2.

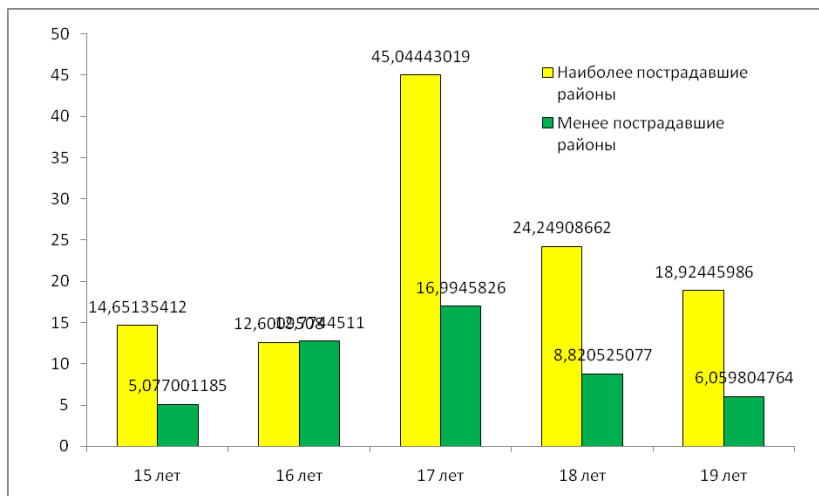


**Рисунок 2 – Динамика показателей заболеваемости туберкулезом среди подросткового населения в возрасте 15–19 лет Гомельской и Могилевской областей за период 2004–2015 годы**

Как видно из рисунка 2, динамика показателей заболеваемости туберкулезом среди подросткового населения менее пострадавших районов имела такую же тенденцию, как и в наиболее пострадавших районах. За этот же период времени показатель заболеваемости туберкулезом среди подросткового населения менее пострадавших районов увеличился с 5,1 до 12,9 на 100 тысяч человек или в 2,5 раза. Самый высокий уровень заболеваемости туберкулезом в менее пострадавших районах был отмечен в 2005 году (14,0 на 100 тысяч человек), а самый низкий – в 2004 году (5,1 на 100 тысяч человек).

По годовым показателям заболеваемости туберкулезом с помощью программы Microsoft Office Excel мы построили два линейных тренда – для подросткового населения, проживающего в наиболее пострадавших районах и проживающего в менее пострадавших районах. Как видно из рисунка 2, построенный нами линейный тренд 1 показывал незначительное увеличение заболеваемости туберкулезом среди подросткового населения наиболее пострадавших районов. Линейный тренд 2 был почти параллелен линейному тренду 1 и также прогнозировал постепенное увеличение показателей заболеваемости туберкулезом в менее пострадавших районах.

Мы вычислили средние показатели заболеваемости туберкулезом среди подростков в возрасте 15, 16, 17, 18 и 19 лет, проживающих в наиболее и менее пострадавших районах за период 2004–2015 годы. Эти данные представлены на рисунке 3.



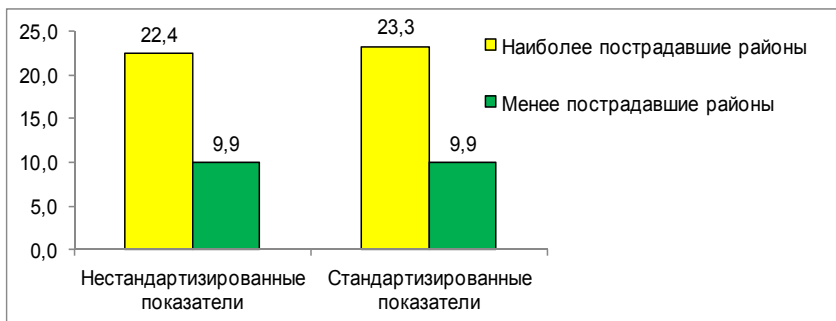
**Рисунок 3 – Средние показатели заболеваемости туберкулезом среди подростков в возрасте 15, 16, 17, 18 и 19 лет, проживающих в наиболее и менее пострадавших районах за период 2004–2015 годы**

Как видно из рисунка 3, средние показатели заболеваемости туберкулезом были одинаковы среди подростков в возрасте 16 лет как в наиболее пострадавших районах, так и в менее пострадавших районах – 12,6 и 12,8 на 100 тысяч человек. Во всех остальных возрастах (15, 17, 18 и 19 лет) отмечались более высокие средние показатели заболеваемости туберкулезом среди подростков, проживающих в наиболее пострадавших районах по сравнению с менее пострадавшими районами. Среди подростков в возрасте 15 лет показатель заболеваемости был в 2,9 раза выше в наиболее пострадавших районах по сравнению с менее пострадавшими районами (14,7 и 5,1 на 100 тысяч человек). Среди подростков в возрасте 17 лет и 18 лет показатели заболеваемости были в 2,7 раза выше в наиболее пострадавших районах по сравнению с менее пострадавшими районами (45,0 и 17,0 на 100 тысяч человек; 24,2 и 8,8 на 100 тысяч человек). Самая большая разница в показателях заболеваемости туберкулезом отмечалась среди подростков в возрасте 19 лет. Показатель заболеваемости среди подростков этого возраста был в 3,1 раза выше в наиболее пострадавших районах по сравнению с менее пострадавшими районами (18,9 и 6,1 на 100 тысяч человек).

Мы вычислили средние показатели заболеваемости туберкулезом среди подросткового населения в возрасте 15–19 лет за период 2004–2015 годы. Как показало наше исследование, средний показатель заболеваемости туберкулезом среди подросткового населения в возрасте 15–19 лет наиболее пострадавших районов составил 22,4 на 100 тысяч человек и был в 2,3 раза выше по сравнению с аналогичным показателем менее пострадавших районов – 9,9 на 100 тысяч человек. Результаты нашего исследования указывают на высокий уровень заболеваемости туберкулезом среди подросткового населения наиболее пострадавших районов по сравнению с менее пострадавшими районами, что

свидетельствует о необходимости улучшения противотуберкулезной работы среди подросткового населения наиболее пострадавших районов.

Структура населения по возрасту может влиять на уровень показателей заболеваемости. С учетом этого, для нивелирования разницы в возрастном составе подросткового населения наиболее и менее пострадавших районов, мы в нашем исследовании применили метод прямой стандартизации и вычислили стандартизированные показатели заболеваемости туберкулезом за анализируемый период времени. В качестве стандарта мы использовали численность населения в возрасте 15–19 лет Республики Беларусь в среднем за 2004–2015 годы. Результаты наших вычислений представлены на рисунке 4.



**Рисунок 4 – Нестандартизированные и стандартизированные показатели заболеваемости туберкулезом среди подросткового населения в возрасте 15–19 лет за период 2004–2015 годы**

Как видно из рисунка 4, различие между уровнем заболеваемости туберкулезом среди подросткового населения наиболее и менее пострадавших районов после проведения стандартизации показателей не изменилось. До стандартизации различие между показателями было в 2,3 раза (22,4 и 9,9 на 100 тысяч человек), после стандартизации – также, в 2,3 раза (23,3 и 9,9 на 100 тысяч человек). Следовательно, если бы состав подросткового населения наиболее пострадавших и менее пострадавших районов был бы одинаков, то различие в уровне показателя заболеваемости туберкулезом, регистрируемых в этих регионах (выше в 2,3 раза), сохранилось бы. Таким образом, различие в возрастном составе подросткового населения наиболее пострадавших и менее пострадавших районов не оказало влияние на уровень показателя заболеваемости туберкулезом в этих районах. В наиболее пострадавших районах уровень заболеваемости туберкулезом среди подросткового населения в возрасте 15–19 лет был выше по сравнению с менее пострадавшими районами.

**Заключение.** На основании проведенных исследований сделаны следующие выводы:

1. За период 2004–2015 годы показатель заболеваемости туберкулезом среди подросткового населения в возрасте 15–19 лет увеличился на 11,9 % в наиболее пострадавших районах и в 2,5 раза в менее пострадавших районах.

2. Средние показатели заболеваемости туберкулезом за период 2004–2015 годы были одинаковы среди подросткового населения в возрасте 16 лет,

проживающего в наиболее пострадавших районах и в менее пострадавших районах (12,6 и 12,8 на 100 тысяч человек).

3. Средние показатели заболеваемости туберкулезом среди подростков в возрастах 15, 17, 18 и 19 лет были выше в 2,7; 2,9; 3,1 раза в наиболее пострадавших районах по сравнению с менее пострадавшими районами –: 45,0 и 17,0; 24,2 и 8,8; 14,7 и 5,1; 18,9 и 6,1 на 100 тысяч человек.

4. Средний показатель заболеваемости туберкулезом среди подросткового населения в возрасте 15–19 лет в наиболее пострадавших районах составил 22,4 на 100 тысяч человек и был в 2,3 раза выше по сравнению с аналогичным показателем в менее пострадавших районах – 9,9 на 100 тысяч человек. После проведения стандартизации различие между сравниваемыми показателями не изменилось.

5. Полученные результаты свидетельствуют о более высоком уровне распространенности туберкулеза среди подросткового населения в возрасте 15–19 лет в наиболее пострадавших от Чернобыльской катастрофы районах Гомельской и Могилевской областей по сравнению с менее пострадавшими районами.

#### **Литература**

1. Kofi Annan. Chernobyl, a Continuing Catastrophe. New York, Geneva: United Nations (ОСНА/99/20); 2000. 28 р. Электронный доступ (дата доступа – 01.08.2016): [https://docs.unocha.org/sites/dms/Documents/Chernobyl\\_2000.pdf](https://docs.unocha.org/sites/dms/Documents/Chernobyl_2000.pdf).

2. Четверть века после чернобыльской катастрофы: итоги и перспективы преодоления. Национальный доклад Республики Беларусь. Минск: Департамент по ликвидации последствий катастрофы на Чернобыльской АЭС Министерства по чрезвычайным ситуациям Республики Беларусь. 2011. – 90 с. Электронный доступ (дата доступа – 01.08.2016): [http://www.chernobyl.gov.by/index.php?option=com\\_content&view=article&id=32&Itemid=19](http://www.chernobyl.gov.by/index.php?option=com_content&view=article&id=32&Itemid=19)

3. Малофеев, А.А. Вступительное слово. Проблемы ликвидации в Республике Беларусь последствий катастрофы на Чернобыльской АЭС : докл. на парламент. слушаниях Палаты предств. и Совета Республики Нац. собр. РБ 21 апр. 1999 г. / М-во по чрезвычай. ситуациям РБ, Ком. по пробл. Последствий катастрофы на ЧАЭС ; под ред. И. А. Ролевича. – Барановичи : Укрупн. тип., 2000. – С. 15-23.

Электронный доступ (дата доступа – 01.08.2016): <http://www.progettohumus.it/include/bielorussia/docs/reportkom/UdienzaCernobyl99.pdf>

4. Постановление Совета Министров Республики Беларусь от 9 июня 2000 г. № 845 «О некоторых мерах экономической поддержки организаций потребительской кооперации, расположенных в наиболее пострадавших от аварии на Чернобыльской АЭС районах республики». Национальный реестр правовых актов Республики Беларусь, 5/3381. Собрание декретов, указов Президента и постановлений Правительства Республики Беларусь, 2000 г., № 16, С. 469.

5. Медицинские последствия Чернобыльской аварии и специальные программы здравоохранения. Доклад экспертной группы «Здоровье» Чернобыльского форума ООН. – Всемирная организация здравоохранения. – Женева, 2006. – 182 с.

## TUBERCULOSIS INCIDENCE RATES AND DYNAMICS AMONG THE ADOLESCENT POPULATION IN AREAS AFFECTED BY THE CHERNOBYL DISASTER

**Gorbach L.A.**

*State Institution «Republican Scientific and Practical Centre «Mother and Child»,  
Minsk, Belarus*

**Summary.** From 2004–2015 tuberculosis incidence rates increased by 11,9 % among the adolescent population in the most affected areas by the Chernobyl Disaster. Tuberculosis incidence rates increased by 2,5 times among the adolescent population in less affected areas by the Chernobyl Disaster. Tuberculosis incidence rates increased by 2,3 times among the adolescent population in the most affected areas compared less affected areas. This is indicative of a higher prevalence of tuberculosis among the adolescent population in the most affected areas compared to less affected areas.

**Key words:** adolescents, tuberculosis, the Chernobyl accident.

Поступила 05.09.2016

## ОЦЕНКА АБДОМИНАЛЬНОЙ ОКСИМЕТРИИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ВРОЖДЕННОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

**Капура Н.Г., Гнедько Т.В., Санковец Д.Н.**

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

**Резюме.** Проведен мониторинг регионального насыщения гемоглобина кислородом в абдоминальной области у 33 недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией. Показатели абдоминальной оксигенации у обследованных новорожденных регистрировались в диапазоне нормальных значений, что свидетельствовало об эффективности проводимой терапии. Абдоминальная оксиметрия является оптимальным вариантом неинвазивного мониторинга и может использоваться для оценки адекватности проводимой терапии, а также с целью ранней диагностики расстройств системы пищеварения у младенцев и некротизирующего энтероколита.

**Ключевые слова:** недоношенные новорожденные, абдоминальная оксиметрия, врожденная пневмония.

**Введение.** Развитие технологий выхаживания недоношенных детей привело к снижению смертности и выживанию детей с тяжелой неврологической патологией. Основными причинами возникновения гипоксически-ишемической энцефалопатии в условиях перинатальной гипоксии являются: гипоксемия, метаболический ацидоз и гипоперфузия вещества мозга.

Наиболее частым методом устранения гипоксемии и гипоксии в клинической практике является дотация кислорода, фракция которого в дыхательной смеси по мере прогрессирования явлений гипоксической дыхательной недостаточности неуклонно увеличивается. Кроме необходимой

доставки кислорода, обязательным условием нормальной оксигенации тканей и клеток организма является их способность извлечь циркулирующий в крови кислород. Однако в условиях критического состояния потребность в кислороде может значительно превышать его потребление, что сопровождается развитием тканевой гипоксии. Чтобы оценить кислородный статус на всех уровнях организма, необходимо проведение тщательного мониторинга. Наиболее распространенными методами в педиатрии являются пульсоксиметрия, транскутанное определение парциального напряжения кислорода в крови, исследование газового состава артериальной крови, анализ газового состава дыхательной смеси [1, 2, 3].

Первостепенной задачей интенсивной терапии и реанимации является обеспечение адекватной доставки кислорода к органам, тканям и клеткам организма [4, 5].

Некротизирующий энтероколит развивается на фоне инфекции с воспалительным процессом в слизистой оболочке кишечника. В основе заболевания – ишемия кишечника и морфофункциональная незрелость кишечных барьеров.

По результатам обследования детей, нуждавшихся в кардиохирургическом вмешательстве по поводу коарктации аорты, у которых в послеоперационном периоде отмечались явления острой почечной недостаточности, установлено снижение оксигенации внутренних органов брюшной полости [6]. Отмечено, что послеоперационная смертность связана с низкими показателями абдоминальной сатурации гемоглобина кислородом [7].

*Цель исследования:* оценить показатели неинвазивного измерения и мониторинга регионального насыщения гемоглобина кислородом абдоминальной области у недоношенных новорожденных.

**Материалы и методы исследования.** Обследованную группу составили 33 недоношенных младенца, родившихся в ГУ РНПЦ «Мать и дитя», и находившиеся в отделении анестезиологии и реанимации с палатами для новорожденных детей.

При обследовании новорожденных детей использовались клинический, лабораторный и инструментальный методы исследования.

Клинический метод включал изучение течения неонатального периода у детей – оценка по шкале Апгар при рождении, данные антропометрии, показатели соматического и неврологического статуса, структура заболеваемости, а также анализ анамнестических данных матерей обследованных детей.

Лабораторный метод исследования включал:

1. Исследование кислотно-основного состояния крови с определением кислотности среды (рН), парциального давления углекислого газа ( $p\text{CO}_2$ ), парциального давления кислорода ( $p\text{O}_2$ ), дефицита буферных оснований (BE), насыщения крови кислородом ( $\text{SaO}_2$ ), метгемоглобина и лактата на аппарате ABL 835 (Radiometer, Дания) в динамике первых 7 суток жизни.

Инструментальный метод включал:

1) мониторинг артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), насыщения крови кислородом ( $\text{SaO}_2$ );

2) неинвазивное измерение соматической сатурации с использованием соматического оксиметра с сенсорами, соответствующими весовой категории младенца.

Результаты обследования обработаны при помощи программного обеспечения Windows Excel. Оценка статистической достоверности различий средних величин определялась по критерию Стьюдента, различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования и обсуждение.** Младенцы обследованной группы родились со сроком гестации  $Me=34$  (33–35) недель гестации. Средняя масса при рождении детей данной группы составила 1950 (1600–2350) г, длина  $Me=45,5$  (41,75–48,0) см, окружность головы  $Me=31$  (29–33) см, окружность груди –  $Me=30$  (27–32) см. Из них мальчиков было 16 (48,5%), девочек 17 (51,5%).

При анализе перинатальных факторов установлено, что большинство новорожденных родились от первой и второй беременности 22 (66,7%), от третьей и последующей беременности – 11 (33,3%). Отягощенный акушерский анамнез отмечен у каждой второй женщины (54,5%), при этом медицинские аборт у каждой третьей (30%).

От первых родов родилось более половины детей 19 (57,6%), остальные – от вторых и третьих родов (42,4%). Родоразрешение путем операции кесарева сечения отмечалось у большинства матерей (84,8%), при этом преобладало экстренное кесарево сечение – 63,6% случаев.

При анализе экстрагенитальной патологии у матерей преобладали болезни сердечно-сосудистой и мочеполовой системы, которые отмечались у каждой третьей женщины (33,3%). Среди гинекологической патологии у каждой четвертой выявлялась эрозия шейки матки (24%), у каждой пятой (21,2%) – кандидозный кольпит, хронический эндометрит и аднексит отмечены в 4-х случаях и в 2-х случаях – уреоплазмоз.

Среди осложнений течения беременности у каждой третьей женщины была хроническая фетоплацентарная недостаточность (36,3%), в 7-и случаях отмечена хроническая внутриутробная гипоксия плода (21,2%), а в 2-х случаях – синдром задержки роста плода. Угроза прерывания беременности и гестоз регистрировались у каждой третьей (30,3%), острая респираторная инфекция – у 5, а гестационный сахарный диабет наблюдался у 4-х женщин. Кроме того, в 5 случаях отмечалось маловодие или многоводие. Среди осложнений родов в каждом пятом случае регистрировались зеленые воды.

Состояние обследованных новорожденных в период наблюдения и обследования оценивалось как очень тяжелое и тяжелое. Тяжесть состояния детей была обусловлена синдромом дыхательных расстройств. Отмечалась одышка с участием вспомогательной мускулатуры грудной клетки, цианоз, акроцианоз, бледность кожных покровов, ослабленное дыхание в легких, гипорефлексия, гипотония, выраженная пастозность тканей. Дети обследованной группы в течение  $Me=27,0$  (22,5–35,0) минут жизни были переведены из родильного зала в отделение анестезиологии и реанимации с палатами для новорожденных детей.

Оценка по шкале Апгар на первой минуте жизни у детей составила  $Me=5$  (3–8) баллов, к 5 минуте жизни более половины детей (57,5%) были переведены на ИВЛ. В первые минуты жизни каждому второму ребенку был однократно введен экзогенный сурфактант в дозе  $Me=200$  (120–207) мг. Искусственная вентиляция

легких в режиме вспомогательной вентиляции (SIMV) проводилась 25 (75,7%) детям. Длительность ИВЛ составила  $Me=1,0$  (1,0–5,0) сутки.

На вспомогательную вентиляцию с постоянным положительным давлением в дыхательных путях (CPAP) было переведено 16 младенцев, длительность которой составила  $Me=2$  (1–4) суток. Кислородно-воздушную смесь с содержанием кислорода более 40% получал каждый третий ребенок с длительностью  $Me=2$  (1–3) суток. Кислородно-воздушную смесь с содержанием кислорода более 21% получали все младенцы с длительностью  $Me=1,5$  (1,0–5,25) суток. Всего младенцы получали кислородно-воздушную смесь  $Me=4,0$  (1,0–9,0) суток.

Все обследованные младенцы получали инфузионную терапию. Длительность проводимой инфузионной терапии составила  $Me=12,0$  (10,0–17,0) суток.

У 11 младенцев регистрировался отечный синдром на  $Me=3,0$  (3,0–3,5) сутки жизни. Геморрагический синдром наблюдался у 2 детей на  $Me=3$  (2,5–3,5) сутки жизни. Иктеричность кожных покровов появлялась с  $Me=3$  (2,0–3,0) суток жизни, длительность желтухи составила  $Me=9$  (8–12) суток. Максимальный уровень общего билирубина составил  $Me=165,0$  (144,0–205,0) мкмоль/л на 5–7 сутки жизни.

В кардиотонической поддержке нуждались все дети обследованной группы. Проводилась она 0,5% раствором дофамина в дозе  $Me=7,5$  (5,0–10,0) мкг/кг/мин и получали ее все младенцы длительностью 2,0–6,0 суток.

Основным заболеванием у всех детей обследованной группы была врожденная пневмония с развитием дыхательной недостаточность II–III степени. Среди осложнений у каждого второго младенца отмечался синдром эндогенной интоксикации и церебральная ишемия, у каждого четвертого ребёнка – гипертензионный синдром. Анемия недоношенного и энцефалопатия новорожденного регистрировались также у каждого четвертого ребенка, неонатальная желтуха – у каждого третьего.

Относительная стабилизация состояния отмечалась у обследованных младенцев после проведения первичной реанимации и комплекса интенсивной терапии. Для дальнейшего выхаживания новорожденные были переведены в педиатрическое отделение для выхаживания недоношенных детей.

Более половины детей (57,5%), учитывая тяжесть состояния при рождении, находились на искусственной вентиляции легких с мониторингом показателей, характеризующих жизненно важные функции организма: артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), массы тела, диуреза, насыщения крови кислородом ( $SaO_2$ ), соматической сатурации ( $sSO_2$ ).

Показатели артериального систолического давления находились в пределах референтных значений и повышались к 4–5 суткам жизни. Артериальное диастолическое давление достоверно увеличилось к 4–5 суткам жизни. К этому возрасту отмечалось достоверное увеличение диуреза и объема жидкости потребления (ЖП), общего объема, а также объема и скорости инфузионной терапии, что представлено в таблице 1.



Таблица 1 – Динамика показателей, характеризующих жизненно важные функции организма у обследованных детей, M±SD

Показатели	Обследованная группа (n-33)				
	1 сутки	2 сутки	3 сутки	4 сутки	5 сутки
1	2	3	4	5	6
Масса тела (г)	2134,97±531,9	2211,7±618,0	2364,4±766,3	2327,6±874,7	2095,5±802,3
ЧСС (уд/мин)	143,36±13,42	135,13±12,31 P <sub>2-3</sub> <0,05	135,76±12,16	140,29±12,81	141,64±13,17
АД сист. (мм.рт.ст)	65,88±8,48	64,93±8,80	68,46±8,80	69,36±10,43	68,79±5,57
АД диаст. (мм.рт.ст.)	41,00±4,15 P <sub>2-4</sub> <0,01	41,23±4,95	44,60±4,31 P <sub>3-4</sub> <0,05	46,75±5,21 P <sub>2-5</sub> <0,001	45,00±5,05 P <sub>2-6</sub> <0,05
Диурез (мл/кг)	3,15±1,39	3,77±1,36	4,03±1,39	4,25±1,07 P <sub>2-5</sub> <0,05	4,74±1,39 P <sub>2-6</sub> <0,05
ЖП (мл/сутки)	150,42±44,87 P <sub>2-3</sub> <0,01	185,41±59,27 P <sub>3-5</sub> <0,001	259,00±91,10 P <sub>2-4</sub> <0,001	308,33±122,7 P <sub>2-5</sub> <0,001	271,09±103,4 P <sub>2-6</sub> <0,01
Общий объем (мл/сут)	159,52±56,50 P <sub>2-3</sub> <0,01	210,38±65,03 P <sub>3-4</sub> <0,01	271,39±82,67 P <sub>2-4</sub> <0,001	296,56±119,2 P <sub>2-5</sub> <0,001	293,36±87,61 P <sub>2-6</sub> <0,001
Объем ИТ (мл/сут)	133,95±38,76 P <sub>2-4</sub> <0,05	138,59±36,53 P <sub>2-6</sub> <0,05	163,72±50,68	173,05±57,89 P <sub>2-5</sub> <0,05	174,36±42,98 P <sub>2-6</sub> <0,01
Скорость ИТ (мл/час)	5,53±1,36 P <sub>2-4</sub> <0,05	5,65±1,39 P <sub>3-5</sub> <0,01	6,81±2,12	7,27±2,41 P <sub>2-5</sub> <0,05	7,27±1,79 P <sub>2-6</sub> <0,01

Проведен мониторинг регионального насыщения гемоглобина кислородом в абдоминальной области у обследованных новорожденных. При проведении мониторинга абдоминальной оксигенации датчики располагались вдоль средней линии нижней части живота ребенка. Мониторинг проводился с целью ранней диагностики расстройств системы пищеварения, некротизирующего энтероколита, а также для оценки адекватности терапии легочно-сердечной недостаточности.

Как представлено в таблице 2, при сравнении в динамике показателей абдоминальной сатурации отмечалось достоверное увеличение как Min sSO<sub>2</sub> показателя, так и Max sSO<sub>2</sub> к 4 суткам жизни с достоверным снижением Δ sSO<sub>2</sub>.

Следовательно, отмечался рост как минимальных, так и максимальных показателей до 4-х суток жизни с последующей стабилизацией к 5 суткам жизни. Показатель абдоминальной сатурации увеличился с 51,37±15,21% на первые сутки до 61,11±13,05 на 5-е сутки жизни и установился в пределах 60%, что соответствует диапазону нормальных значений абдоминальной оксигенации.

Таблица 2 – Показатели абдоминальной оксиметрии у детей обследованной группы, M±SD

Показатели	Обследованная группа (n-33)				
	1 сутки	2 сутки	3 сутки	4 сутки	5 сутки
1	2	3	4	5	6
sSO <sub>2</sub> (%)	51,37±15,21	51,73±16,04	58,20±15,70	65,09±14,33	61,11±13,05
Min sSO <sub>2</sub> (%)	29,61±11,10 P <sub>2-5</sub> <0,05	29,89±16,98 P <sub>3-5</sub> <0,05	35,59±21,02	46,07±20,44	41,64±21,11
Max sSO <sub>2</sub> (%)	68,87±11,10 P <sub>2-5</sub> <0,05 P <sub>2-4</sub> <0,05	69,69±17,60	76,71±11,37	77,31±11,36	78,10±9,12
Δ sSO <sub>2</sub> (%)	39,26±12,70 P <sub>2-5</sub> <0,01	39,92±16,40 P <sub>3-5</sub> <0,01	41,56±18,85	32,36±16,47	33,80±18,91

Проведен анализ показателей кислотно-основного состояния у детей обследованной группы на фоне комплексной терапии. Данные представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Параметры кислотно-основного состояния у детей обследованной группы, M±SD

Показатели	Обследованная группа (n=33)					
	1 сутки	2 сутки	3 сутки	4 сутки	5 сутки	P
1	2	3	4	5	6	7
pH	7,36±0,07	7,40±0,06	7,36±0,08	7,43±0,09	7,41±0,08	P <sub>2-5</sub> <0,05 P <sub>4-5</sub> <0,05
pCO <sub>2</sub> (мм рт.ст)	38,82±9,72	31,43±5,91	38,74±6,42	35,19±8,95	35,98±6,87	P <sub>2-3</sub> <0,01 P <sub>3-6</sub> <0,05 P <sub>3-4</sub> <0,01
TCO <sub>2</sub> (ммоль/л)	36,33±11,83	29,68±6,47	34,71±7,85	32,73±9,44	33,06±8,83	P <sub>2-3</sub> <0,05 P <sub>3-4</sub> <0,05
pO <sub>2</sub> (мм рт.ст)	58,66±29,32	71,79±32,53	74,97±24,62	89,35±25,0	88,13±28,2	P <sub>2-5</sub> <0,01 P <sub>2-6</sub> <0,001
BE (ммоль/л)	-3,25±3,15	-4,16±4,15	-3,12±4,14	-0,98±4,20	-1,50±4,23	P <sub>2-4</sub> <0,05 P <sub>3-6</sub> <0,05
SaO <sub>2</sub> (%)	85,10±20,11 P <sub>2-4</sub> <0,05 P <sub>2-3</sub> <0,05	94,65±4,33 P <sub>3-5</sub> <0,01	94,95±3,54 P <sub>4-5</sub> <0,01	97,38±1,56	96,02±5,00	P <sub>2-5</sub> <0,01 P <sub>2-6</sub> <0,05
Met Hb (%)	1,08±0,29	0,94±0,50	1,07±0,41	0,90±0,29	0,95±0,35	P <sub>2-5</sub> <0,05
Лактат (ммоль/л)	2,45±1,22	2,45±1,43	2,07±0,99	2,05±1,02	1,74±0,97	P <sub>2-6</sub> <0,05

При сравнительной оценке параметров кислотно-основного состояния у обследованных детей в динамике раннего неонатального периода отмечалось достоверное повышение показателя сатурации крови, снижение уровня лактата к 5-м суткам жизни и нормализация уровня BE, что отражает эффективность проводимого лечения и адекватного моделирования незрелых функций организма.

**Заключение.** При измерении абдоминальной оксигенации у недоношенных детей с врожденной пневмонией наблюдалось достоверное увеличение показателя к 4-м суткам жизни с последующей его стабилизацией к 5 суткам жизни в диапазоне нормальных значений и с уменьшением диапазона колебаний на фоне комплексной терапии.

#### Литература

1. Bauer, P. Significance of venous oximetry in the critically ill / P.Bauer, K.Reinhart, M.Bauer.– Med. Intensiva. – 2008.– №32.– С. 134-142.
2. Кузьков, В.В. Инвазивный мониторинг гемодинамики в интенсивной терапии и анестезиологии / В.В. Кузьков, М.Ю.Киров. – Архангельск: Северный государственный медицинский университет. -2008.– с. 244.
3. Шурыгин, И.А. Мониторинг дыхания в анестезиологии и интенсивной терапии / И.А.Шурыгин.– СПб.: «Издательство «Диалект».– 2003.– с. 416.
4. Гордеев, В.И. Респираторная поддержка у детей. / В.И.Гордеев, Ю.С.Александрович, Е.В.Паршин // Руководство для врачей-. СПб.ЭЛБИ-. 2009.– с.176.
5. Зислин, Б.Д. Мониторинг дыхания и гемодинамики при критических состояниях / Б.Д.Зислин, А.В.Чистяков. -Екатеринбург, Сократ.– 2006.– с. 336.

6. Антонов, А.Г. Транскутанный мониторинг газов крови / А.Г.Антонов, Ф.Ю. Рындин М.– 2010.– с. 48.

7. Kim, H.J. Cerebral and somatic oxygenation monitoring during pediatric aortic coarctation repair using near infrared spectroscopy / H.J.Kim, J.H.Park // European Journal of Anaesthesiology. – 2011.– 28 (48).– p. 154.

## THE EVALUATION OF ABDOMINAL OXIMETRY IN PRETERM INFANTS WITH CONGENITAL PNEUMONIA

**Kapura N.G, Gnedko T.V., Sankovets D.N.**

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

**Summary.** The regional oxygenation of hemoglobin was monitored at 33 preterm infants with congenital pneumonia in the abdominal area. The indicators of abdominal oximetry registered in the range of normal values. This fact confirms the treatment effect. The abdominal oximetry is the optimal non-invasive monitoring. It can be used for therapy assessment and early diagnosis of digestive disorders in newborns. It also can be used for diagnosis of necrotizing enterocolitis.

**Keywords:** preterm infants, the abdominal oximetry, the congenital pneumonia.

Поступила 15.09.2016

## ЭНДОТЕЛИЙ, ФАКТОРЫ РИСКА АТЕРОСКЛЕРОЗА И КЛИНИКА ВЕГЕТАТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У ДЕТЕЙ

**Максимович Н. А**

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

**Резюме.** У 190 здоровых и 324 детей с вегетативной дисфункцией и различной степенью отягощенности факторами риска атеросклероза выполнен тест с реактивной гиперемией. Дети с вегетативной дисфункцией в условиях высокого уровня отягощенности факторами риска имеют признаки дисфункции эндотелия, более частые головные боли, боли в области сердца, более высокие значения АД, экстрасистолии, фальш-хорды левого желудочка сердца и реже – обморочные состояния.

**Ключевые слова:** дети, дисфункция эндотелиальная, вегетативная, клиника, факторы риска.

**Введение.** Считают, что эффективность ранней популяционной «доклинической» профилактики эссенциальной артериальной гипертензии (АГ) у взрослых не принесла ожидаемых результатов, так как первые стадии данного патологического процесса формируются в детском возрасте [1–4]. В качестве предшественника АГ взрослых все чаще рассматривают вегетативную дисфункцию (ВД), начинающуюся в детском возрасте. ВД в детском возрасте является наиболее часто встречающимся патологическим состоянием сердечно-сосудистой системы с ярко выраженными клиническими признаками [5].

Полученные в последние десятилетия факты позволили по-новому взглянуть на причины и механизмы развития клинических проявлений ВД. Обоснование

биологической роли эндотелия сосудов и вырабатываемых в нем веществ вазодилаторной природы: оксида азота (NO), простагландинов и эндотелиального гиперполяризующего фактора в механизмах регуляции периферического кровотока [6–8], дает основание связывать патогенез вегетативных расстройств с нарушением местных механизмов эндотелиальной регуляции кровотока. Известно, что развитие дисфункции эндотелия (ДЭ) или сниженной эндотелий зависимой вазодилатации (ЭЗВД) у взрослых наблюдается при действии управляемых и неуправляемых факторов риска (ФР) атеросклероза (отягощенная по атерогенной патологии наследственность, ожирение, артериальная гипертензия, гиподинамия, курение, стресс, атерогенная диета, гиперхолестеринемия, избыточное потребление соли и др.) [7–9].

*Целью* исследований является выяснение роли нарушений вазоактивных свойств сосудистого эндотелия в манифестации клинических проявлений вегетативных расстройств у детей с различным уровнем отягощенности факторами риска атеросклероза.

**Материалы и методы исследований.** Исследования выполнены у 514 детей обоего пола в возрасте от 8 до 17 лет. Контрольную группу составили 190 здоровых детей. В опытную группу вошли 324 ребенка с ВД, находившиеся на стационарном обследовании и лечении в УЗ «Детская областная клиническая больница» г. Гродно. У всех детей с целью верификации диагноза ВД выполнено полное клиническое, инструментальное и лабораторное обследование. У всех детей проведена оценка физического развития, уровня отягощенности ФР атеросклероза, осуществлены исследования состояния вазоактивных свойств эндотелия сосудов и показателей центральной гемодинамики.

С целью верификации диагноза методом реокардиографии исследованы основные показатели центральной гемодинамики (ЦГ): частота сердечных сокращений (ЧСС), ударный объем крови (УОК), минутный объем кровообращения (МОК), среднее артериальное давление (САД), общее периферическое сопротивление (ОПС), а также работа сердца в условиях покоя. Кроме этого манометрическим методом изучен суточный профиль АД.

Состояние вазоактивных свойств эндотелия сосудов оценивали путем реовазографического (Интекард, Беларусь) исследования максимального прироста пульсового кровотока ( $\Delta\text{ПК}_{\text{макс.}}$ ) предплечья в тесте с реактивной гиперемией по общепринятой методике [11] в модификации [10].

Определение уровня отягощенности ФР атеросклероза осуществляли объективными методами путем определения уровня АД и путем тщательного сбора анамнеза жизни по общепринятой методике [9, 12]. В качестве основных ФР ДЭ анализировали наличие наследственной отягощенности по сердечно-сосудистой патологии атерогенного генеза у кровных родственников 3-х поколений, наличие высокого нормального АД (ВНАД), пассивного и/или активного курения, гиподинамии, атерогенного питания и воздействия стресса. Каждому из ФР была присвоена стандартная система оценки: наличие ФР обозначали «единицей», а отсутствие – «нулем». Благодаря данному подходу установлен относительный индивидуальный уровень отягощенности ФР каждого испытуемого в единицах (от «0» до «6» условных единиц). Уровень отягощенности ФР менее 2-х условных единиц считали низким, от 2-х до 4-х – средним, а выше 4-х – высоким.

По результатам оценки уровня отягощенности ФР из когорты детей основной опытной (n=324) и контрольной (n=190) групп, были сформированы, соответственно, четыре опытные (0<sub>о</sub>, 1<sub>о</sub>, 2<sub>о</sub>, 3<sub>о</sub>) и четыре контрольные подгруппы (0<sub>к</sub>, 1<sub>к</sub>, 2<sub>к</sub>, 3<sub>к</sub>): без отягощенности ФР (без ФР) (0<sub>о</sub> подгруппа, n=20; 0<sub>к</sub> подгруппа, n=38), с низким (1-2 ФР) уровнем отягощенности ФР (НУФР) – 1<sub>о</sub> подгруппа, n=107 и 1<sub>к</sub> подгруппа, n=85, со средним (3-4 ФР) уровнем отягощенности ФР (СУФР) – 2<sub>о</sub> подгруппа, n=82 и 2<sub>к</sub> подгруппа, n=56) и с высоким (5-6 ФР) уровнем отягощенности ФР (ВУФР) – 3<sub>о</sub> подгруппа, n=115 и 3<sub>к</sub> подгруппа, n=11).

Исследуемые группы пациентов детей (основная и контрольная) были однотипными по половым, возрастным и массо-ростовым показателям (p>0,05). Все подгруппы обследуемых детей не различались по полу, возрасту и росту (p>0,05).

Полученные результаты обработаны с помощью стандартной лицензионной программы «Statistika 6,0» методами параметрической и непараметрической статистики с использованием критериев Вилкоксона, Манна-Уитни, Стьюдента, корреляционного анализа по Спирману при уровне значимости p<0,05 и представлены в виде средней величины, а также среднего квадратичного отклонения (M±STD).

**Результаты исследований и их обсуждение.** При исследовании эпидемиологии ФР среди обследованных детей (n=242) установлено, что у пациентов с ВД НУФР наблюдается реже, чем у здоровых детей (17,0% и 44,8%, соответственно, p<0,001), СУФР – с одинаковой частотой (31,6% и 29,5%, соответственно, p>0,05), а ВУФР – чаще (47,7% и 5,7%, соответственно, p<0,001). В итоге, дети с ВУФР среди пациентов ВД встречаются в 8 раз чаще, с НУФР – в 2,5 раза реже и без отягощенности ФР – в 5 раз реже, чем среди здоровых детей.

Значения ΔПК<sub>макс.</sub> в фазу реактивной гиперемии у детей 0<sub>о</sub>-й (20,1±4,47%) и 0<sub>к</sub>-й (21,2±3,73%) подгруппах не отличались (p>0,05); в 1<sub>о</sub>-й подгруппе оказались меньшими (16,2±2,88%), чем в 1<sub>к</sub>-й (20,0±3,79%, p<0,001), во 2<sub>о</sub>-й (3,5±3,81) меньшими, чем во 2<sub>к</sub>-й (17,4±3,31%, p<0,001) и в 3<sub>о</sub>-й (7,9±1,89%) – меньшими, чем в 3<sub>к</sub>-й (13,4±1,69 %, p<0,001) подгруппах.

Установлено, что ВУФР у детей с ВД приводит к патологическому снижению вазодилататорных свойств сосудистого эндотелия, что может ослабить адаптивные реакции сосудов в покое и при изменении функциональной активности.

Максимальный уровень систолического АД (АД<sub>сис.</sub>), по сравнению с 0<sub>о</sub>-й подгруппой (111±3,9 мм рт. ст.), в 1<sub>о</sub>-й подгруппе с НУФР и во 2<sub>о</sub>-й – со СУФР не изменился (101±11,6 мм рт.ст., p>0,05 и 112±14,8 мм рт.ст., p>0,05, соответственно), а в 3<sub>о</sub>-й подгруппе с ВУФР был выше (127±16,2 мм рт. ст., p<0,05).

В итоге, максимальные значения суточного профиля АД<sub>сис.</sub> у детей с ВУФР были выше, чем у пациентов с НУФР (p<0,001) и со СУФР (p<0,001). Подобных изменений в значениях максимального диастолического АД в отдельных подгруппах пациентов с различным уровнем отягощенности ФР не выявлено.

На фоне описанных изменений, по сравнению с пациентами 3<sub>о</sub>-й-подгруппы с ВУФР, у пациентов 0<sub>о</sub>-й подгруппы без ФР, 1<sub>о</sub>-й с НУФР и 2<sub>о</sub>-й – со СУФР чаще встречались головные боли (82,5% против 21,4%, p<0,001; 41,2%, p<0,001; 35,0%, p<0,001, соответственно); сочетание головных и сердечных болей (82,5% против 14,3%, p<0,001; 17,6%, p<0,001; 27,5%, p<0,001, соответственно); высокое

нормальное АД (98,0% против 35,7%,  $p < 0,001$ ; 8,8%,  $p < 0,001$  и 62,5%,  $p < 0,001$ , соответственно) и реже – обморочные состояния (0% против 17,0%,  $p < 0,001$ ; 7,5%,  $p < 0,05$  и 7,5%,  $p < 0,05$ , соответственно).

Боли в области сердца наблюдались, по сравнению с пациентами с ВУФР (64,3%), у 44,1% пациентов без ФР ( $p < 0,001$ ), у 75% пациентов с НУФР ( $p < 0,001$ ) и у 100% пациентов со СУФР ( $p < 0,001$ ).

Экстрасистолия у пациентов с ВД без ФР или при их низком уровне не наблюдалась, а у детей 2<sub>о</sub>-й подгруппы со СУФР (27,5%,  $p < 0,001$ ) и 3<sub>о</sub>-й подгруппы с ВУФР (21,1%,  $p < 0,05$ ) встречалась чаще. Фальш-хорды левого желудочка (ФХЛЖ) в 0<sub>о</sub>-й (71,4%), 1<sub>о</sub>-й (70,6%) и во 2<sub>о</sub>-й (70,0%), подгруппах встречались с одинаковой частотой ( $p > 0,05$ ), в то время как в 3<sub>о</sub>-й подгруппе чаще (78,9%), чем 0<sub>о</sub>-й ( $p < 0,05$ ).

Пролабирование митрального клапана (ПМК) наиболее часто (у 7,1%) выявлялось у детей 0<sub>о</sub>-й подгруппы, а в других подгруппах – реже: в 1<sub>о</sub>-й подгруппе – у 2,9% пациентов ( $p < 0,05$ ), во 2<sub>о</sub>-й – у 0,05% ( $p < 0,05$ ), в 3<sub>о</sub>-й – у 0,04% ( $p < 0,05$ ) пациентов с ВД.

В итоге, сочетанные микроаномалии сердца наиболее редко встречались в 0<sub>о</sub>-й подгруппе (64,3%), чаще – в 1<sub>о</sub>-й (73,5%,  $p < 0,05$ ), во 2<sub>о</sub>-й (85,0%,  $p < 0,001$ ) и в 3<sub>о</sub>-й (82,1%,  $p < 0,001$ ) подгруппах.

Вышеизложенное согласуется с тем, что у детей с ВД с ВУФР реализовались ассоциации между  $\Delta\text{ПК}_{\text{макс}}$  с частотой головных болей ( $r = -0,37$ ,  $p < 0,01$ ); сочетания головных болей с кардиалгиями ( $r = -0,37$ ,  $p < 0,004$ ); с частотой обморочных состояний ( $r = 0,42$ ,  $p < 0,001$ ) и эпизодов высокого нормального АД ( $r = -0,32$ ,  $p < 0,014$ ); с частотой ПМК ( $r = -0,32$ ,  $p < 0,015$ ) и ФХЛЖ сердца ( $r = -0,28$ ,  $p < 0,032$ ).

В основной группе пациентов реализовались ассоциации между суммарным уровнемотягощенности ФР с частотой головных болей ( $r = 0,47$ ,  $p < 0,001$ ), болей в области сердца ( $r = 0,48$ ,  $p < 0,001$ ), с частотой сочетанных кардиалгий и головных болей ( $r = 0,61$ ,  $p < 0,001$ ), с частотой обморочных состояний ( $r = -0,18$ ,  $p < 0,05$ ), с уровнем максимального систолического АД в течение суток ( $r = 0,56$ ,  $p < 0,001$ ), а также с длительностью анамнеза заболевания ( $r = 0,59$ ,  $p < 0,001$ ).

Таким образом, у детей с вегетативными расстройствами с высокой степенью отягощенности ФР отмечается снижение вазодилаторных свойств эндотелия сосудов, что приводит к снижению кровотока в тканях и к развитию метаболических нарушений, сопровождающихся выраженными клиническими симптомами ВД.

### **Выводы.**

У детей с ВД с высоким уровнем факторов риска атеросклероза обнаружена дисфункция эндотелия со снижением вазодилаторных свойств сосудов.

В условиях высокого уровня факторов риска и констрикторного типа регуляции тонуса периферических сосудов и высокого нормального АД у подавляющего числа пациентов с вегетативной дисфункцией, по сравнению с пациентами без ФР и без ДЭ наблюдаются частые головные боли, боли в области сердца и их сочетание, высокие нормальные значения АД, более частые экстрасистолии, ФХЛЖ сердца, а также увеличенные фракция изгнания, конечно-систолический и конечно-диастолический объемы левого желудочка, толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка.

У пациентов с ВД с ВУФР и с ДЭ реже, чем у пациентов без отягощенности ФР выявляются обморочные состояния, низкое АД, пролабирование митрального клапана и гармоничное физическое развитие.

Патологическое функционирование сердечно-сосудистой системы в условиях высокой отягощенности факторами риска атеросклероза и ДЭ проявляется клиническими симптомами, которые имеют неблагоприятную субъективную окраску и обусловлены расстройствами центральной и периферической гемодинамики.

Очевидно, что перспективным направлением патогенетической коррекции выявленных нарушений при ВД у детей является устранение причин, способствующих развитию дисфункции эндотелия и лабильной АГ, а также использование препаратов, нормализующих вазоактивные свойства сосудистого эндотелия.

### Литература

1. Александров, А.А. Эпидемиология и профилактика повышенного артериального давления у детей и подростков / А.А. Александров, В.Б. Розанов // Российский педиатрический журнал. – 1998. – № 2. – С. 16–20.

2. Беляева, Л.М. Артериальные гипертензии у детей и подростков. – Мн.: «Белорусская наука» – 2006. – 162 с.

3. Вейн, А.М. Вегетативные расстройства: Клиника, лечение, диагностика. – М., 1998. – С. 12–32.

4. Коровина, Н.А. Первичная артериальная гипертензия в практике педиатра / Н.А. Коровина, О.А. Кузнецова, Т.М. Творогова // Русский медицинский журнал. – 2007. – № 1. – С. 1–9.

5. Аникин, В.В. О некоторых возможностях лазеротерапии при реабилитации детей с кардиальной формой нейроциркуляторной дистонии / В.В. Аникин, А.А. Курочкин // 2-я Рос. научно-практ. конф.: Реабилитация пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. – М. – 1997. – С. 102.

6. Бувальцев, В. И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний / В. И. Бувальцев // Международный медицинский журнал. – 2001. – №3. – С. 202–208.

7. Лямина, Н.П. Оксид азота и артериальная гипертензия / Н.П. Лямина, В. Н. Сенчихин, А. Г. Сипягина // Международный медицинский журнал. – 2002. – № 1. – С. 218–223.

8. Cannon, R.O. Role of nitric oxide in cardiovascular disease: focus on endothelium / R.O. Cannon. – Clin. Chem. – 1998. – V. 44. – P. 1809–1819.

9. Williams, C.L. Cardiovascular Health in Childhood. A Statement for Health Professionals From the Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young (AHOY) of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association / C.L. Williams // Circulation. – 2002. – V.106. – P. 143.

10. Вильчук, К.У. Функциональные пробы, применяемые в диагностике дисфункции эндотелия / Вильчук К.У., Максимович Н.А., Максимович Н.Е. // Методические рекомендации МЗ РБ. – Гродно. – 2001. – 19 с.

11. Celemajer, D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D. S. Celemajer, K. E. Sorensen, V. M. Gooch et al. // Lancet. – 1992. – Vol. 340. – P. 1111 – 1115.

12. Денисова, Д.В. Классические факторы риска ИБС у подростков Новосибирска: распространенность и многолетние тренды / Д.В. Денисова, Л.Г. Завьялова // Бюллетень СО РАМН, №4 (122). – 2006. – С. 23–34.

## **ABSTRACT THE OF ENDOTHELIUM AND CLINICAL SYMPTOMS OF VEGETATIVE DISTURBANSES AT CHILDREN WITH DIFFERENT LEVEL THE RISK FACTORS OF ATHEROSCLEROSIS**

**Maksimovich N. A.**

*Grodno State Medical University, Grodno, Belarus*

**Summary.** At 190 healthy and 324 children with vegetative dysfunction syndrome and different level of the risk factors the test of reactive hyperemia were studied. The ill persons with high level of the risk factors more often have haven the big of the body weight, the high normal arterial preassure, the heart pain and headakes, extrasystoles.

**Keywords:** children, endothelium, vegetative dysfunction, symptoms, risk factors.

Поступила 15.09.2016

## **НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ СИМУЛЯЦИОННОГО ОБУЧЕНИЯ СТУДЕНТОВ ПРАКТИЧЕСКИМ НАВЫКАМ ПЕРВИЧНОЙ РЕАНИМАЦИИ НОВОРОЖДЕННЫХ**

**Прилуцкая В.А., Сапотницкий А.В., Горячко А.Н., Бутыгина В.Л.,  
Уварова Е.В.**

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

**Резюме.** Проведено анкетирование 66 студентов шестого курса педиатрического факультета Белорусского государственного медицинского университета. Отработку навыков первичной реанимации новорожденных на учебно-тренировочных муляжах считают нужным большинство опрошенных. Внедрение симуляционного обучения представляется значимым направлением для оптимизации обучения неонатологии.

**Ключевые слова:** неонатология, практические занятия, анкетирование, симуляционное обучение.

**Введение.** Главным направлением совершенствования в образовании становится информатизация, что обеспечивает интенсификацию учебного процесса, оптимизацию форм и методов организации учебного процесса [1, 2].

Практические навыки в педиатрии и неонатологии являются одними из наиболее сложных для освоения будущими врачами-специалистами. Поэтому симуляционное обучение навыкам реанимации и интенсивной терапии на тренировочных манекенах и муляжах в настоящее время активно используется в разных странах мира [1, 2, 4].

Медицинская симуляция – метод обучения, обеспечивающий возможность индивидуального и группового обучения оказанию медицинской помощи при различных заболеваниях [1, 3, 5]. Используются роботы-симуляторы, достоверно воспроизводящие анатомию и физиологическую реакцию организма. В ходе одной симуляционной сессии обучающиеся могут осваивать несколько навыков и умений одновременно. Это способствует расширению базы теоретических



знаний, развитию технических навыков, приобретению профессиональных поведенческих установок, навыков работы в команде, в том числе правильного распределения заданий среди участников оказания помощи пациентам детского возраста [2, 6].

Важными преимуществами симуляционного обучения являются получение клинического опыта без риска для новорожденного пациента, неограниченное число повторов отработки навыка, тренинг в удобное учебное время, отработка действий при жизнеугрожающих состояниях, снижение стресса при первых самостоятельных манипуляциях [1, 2, 6].

Моделирование клинических ситуаций с помощью симуляционных технологий имеет важные положительные моменты для обучения студентов: абсолютная безопасность для здоровья пациента, возможность проведения работы над ошибками и повторения клинических сценариев для достижения успешного решения задач. Симуляционное обучение также позволяет планировать учебный процесс независимо от наличия тематических пациентов, иметь быструю обратную связь между студентом и преподавателем [1, 3].

*Цель настоящего исследования* – проанализировать особенности освоения навыков первичной реанимации новорожденных студентами шестого курса педиатрического факультета в ходе симуляционного обучения.

**Материалы и методы исследования.** В 2015/2016 учебном году в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» начаты занятия со студентами 6 курса педиатрического факультета в лаборатории практического обучения (ЛПО). В рамках 18-дневного цикла по неонатологии проводилось два занятия в педиатрическом модуле ЛПО, где на манекенах отрабатывались практические навыки первичной реанимации новорожденных, включая сердечно-легочную реанимацию (СЛР), интубацию трахеи, катетеризацию пупочной вены, вспомогательную вентиляцию мешком Амбу, непрямой массаж сердца. На интерактивных манекенах проводился разбор клинических ситуаций в родильном зале, возникающих в ходе первичной реанимации доношенных и недоношенных детей. Для подготовки студентов к практическим занятиям издано учебно-методическое пособие [7].

Нами проведено анонимное анкетирование 66 студентов 6 курса педиатрического факультета в 2015/2016 учебном году. Анкета включала вопросы об учебных занятиях по неонатологии и особенностях работы на учебно-тренировочных манекенах и муляжах. Допускались множественные или самостоятельные варианты ответов. При анализе использованы методы описательной статистики. Статистическая обработка материала проведена при помощи пакета программ «Microsoft Excel».

**Результаты исследования и обсуждение.** Данные анализа анкетирования показали, что имели желание в дальнейшем работать врачами-неонатологами 32 из 66 опрошенных студентов (48,5%).

57 опрошенных студентов (86,4%), выразили удовлетворенность полученными знаниями и навыками, а также пожелание увеличить продолжительность занятий в ЛПО в рамках цикла неонатологии, 9 человек (13,6%) – оставить длительность прежней. 63 опрошенных студента (95,5%) отметили целесообразность занятий в ЛПО в рамках цикла неонатологии на пятом курсе обучения.

Среди навыков первичной реанимации новорожденных лучше отработаны: интубация трахеи – 63 опрошенных (95,5%), непрямой массаж сердца – 31 (47,0%). Ровно у половины студентов навыки СЛР вызвали наибольшую трудность, как и отработка навыка катетеризации пупочных (32 (48,5%) проанкетированных) и периферических сосудов (25 (37,9,3%) человек). На взгляд выпускников, для повышения результативности обучения навыкам первичной реанимации новорожденных необходимо увеличение времени обучения в ЛПО (55 (83,3%) опрошенных) и большее число видеоматериалов (24 (36,4%) проанкетированных).

### **Выводы.**

1. 86% опрошенных студентов шестого курса педиатрического факультета выразили удовлетворенность введением симуляционного обучения для освоения практических навыков первичной реанимации новорожденных детей, а также высказали желание увеличить число симуляционных занятий по неонатологии.

2. 95,5% выпускников отметили целесообразность введения симуляционного обучения основам неонатологии на пятом курсе.

3. Из приемов первичной реанимации наиболее успешно отработана интубация трахеи. Сложности технического характера вызвало освоение навыков непрямого массажа сердца и катетеризации периферических и пупочных сосудов.

4. Первый опыт симуляционного обучения первичной реанимации новорожденных в 2015/2016 учебном году наметил новые возможности оптимизации учебного процесса, показал стимулирующее действие нового вида обучения к углублённому освоению неонатологии, необходимость в апробации и внедрения программ контроля эффективности освоения практических навыков в педиатрии и неонатологии.

### **Литература**

1. Симуляционное обучение в акушерстве, гинекологии и педиатрии / Под ред. акад. Сухих Г.Т. Составитель Горшков М.Д. // РОСОМЕД. – Москва, 2015. – 228 с.

2. Сукало, А.В. Аспекты деятельности 1-й кафедры детских болезней в области неонатологии. Экскурс в историю. / А.В. Сукало, Г.Ф. Елиневская, А.К. Ткаченко, В.А. Прилуцкая // Медицинский журнал. – 2013. – № 3. – С. 143-145.

3. Симуляционное обучение по анестезиологии и реаниматологии / сост. М. Д. Горшков; ред. В. В. Мороз, Е. А. Евдокимов. – М.: ГЭОТАР-Медиа: РОСОМЕД, 2014. – 312 с.: ил.

4. Симуляционное обучение в хирургии / Под ред. Кубышкина В.А., Емельянова С.И., Горшкова М.Д. – М.: 2014. – 264 с.: ил.

5. Cooper, J.B. A brief history of the development of mannequin simulators for clinical education and training / J.B. Cooper, V.R. Taqueti // Postgrad Med J. – 2008. – №84 (997). – P. 563-570.

6. Блохин, Б.М. Применение симуляционных технологий в оценке качества сердечно-легочной реанимации / Б.М. Блохин, И.В. Гаврютина // Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Сборник материалов и тезисов. – Москва 2011. – С. 187.

7. Первичная реанимация новорожденных: учеб.-метод. пособие для занятий в лаб.практ.обучения / Е.Н. Альферович, И.А. Логинова, А.В. Сапотницкий. – Минск: БГМУ, 2016. – 40 с.

## SOME ASPECTS OF SIMULATION TEACHING STUDENTS PRACTICAL SKILLS OF NEONATAL RESUSCITATION

Prilutskaya V. A., Sapotnitski A.V., Haraychka A.N., Butygina V.L., Uvarova E.V.  
*Belorussian State Medical University, Minsk, Belarus*

**Summary.** A survey of 66 medical students of sixth course pediatric faculty regarding the simulation training sessions on neonatology. Mastering of neonatal resuscitation skills at the training on simulators deem necessary majority of respondents. Medical simulation implementation of a seems important area of study for the optimization of neonatology training sessions.

**Keywords:** neonatology, workshops, surveys, simulation training.

Поступила 22.09.2016

## ОСОБЕННОСТИ СИНДРОМА АРНОЛЬДА-КИАРИ У ДЕТЕЙ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

Прилуцкая В.А.<sup>1</sup>, Бучель Ю.Ю.<sup>2</sup>, Гурина Н.Б.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>УО «Белорусский государственный медицинский университет»;

<sup>2</sup>ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», г. Минск,  
*Республика Беларусь*

**Резюме.** В статье приведены результаты анализа особенностей диагностики и клиники синдрома Арнольда-Киари (САК) у детей. Рассмотрены основные клинические аспекты, вопросы пренатальной и постнатальной диагностики данной аномалии. Выявлены закономерности регистрации синдрома Арнольда-Киари в период с 2010 по 2015гг., особенности данного синдрома в зависимости от пола и возраста пациентов, типа заболевания.

**Ключевые слова:** дети, новорожденные, синдром Арнольда-Киари, магнитно-резонансная томография.

**Введение.** В структуре детской заболеваемости и смертности в большинстве развитых стран на первое место выходят врожденные пороки развития плода и новорожденного[1]. Одним из врождённых пороков развития является синдром Арнольда-Киари (САК) – врожденный порок развития ромбовидного мозга, проявляющийся несоответствием размеров задней черепной ямки и мозговых структур, находящихся в этой области, что приводит к опущению ствола головного мозга и миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие и ущемлению их на этом уровне [2, 3]. Частота данной аномалии составляет от 3,3 до 8,2 случаев на 100000 населения, а у новорожденных –1 на 4–6 тысяч [4, 5].

Выделяют 4 основных типа САК. 1-ый тип – смещение миндалин мозжечка в позвоночный канал ниже уровня большого затылочного отверстия с отсутствием спинномозговой грыжи, у 15–20% пациентов этот тип может сочетаться с гидроцефалией, у 50% больных – с сирингомиелией. 2-ой тип – каудальная дислокация нижних отделов червя мозжечка, продолговатого мозга и IV желудочка, характерным признаком данного вида является сочетание с менингомиелоцеле в поясничном отделе, прогрессирующей гидроцефалией,

часто – стеноз водопровода мозга. 3-ий тип – грубое смещение заднего мозга в позвоночный канал в сочетании с энцефаломенингоцеле, выраженным гипертензивно-гидроцефальным синдромом. 4-й тип – гипоплазия мозжечка без смещения его вниз с эктопией продолговатого мозга. Среди всех типов САК наиболее распространёнными являются первый и второй типы, а мальформации 3-го и 4-го типов обычно несовместимы с жизнью. Второй тип САК связан со *spina bifida*, и по данным аутопсии, среди детей с менингомиелоцеле, мальформацию Арнольда-Киари 2-го типа описывают до 80–90% случаев [6].

В различных литературных источниках отмечается сочетание мальформации Арнольда-Киари с аномалией мозолистого тела и прозрачной перегородки, полимикрогирией, гетеротопией коры, гипоплазией подкорковых узлов; с краниовертебральной костной аномалией (краниостеноз, ассимиляция атланта, базилярная импрессия); с синдромом Пьера Робена; с хромосомными аномалиями (аномалиями 9-ой и 15-ой хромосом) [4, 5].

С целью уменьшения перинатальной и младенческой смертности и первичной инвалидности в современной литературе обоснована необходимость применения пренатальной эхографии для антенатальной диагностики данного порока развития [7]. Пренатальная диагностика мальформации Арнольда-Киари описана с 18-20 недели беременности. Необходимым является проведение оценки анатомии структур, расположенных в задней черепной ямке. В случаях изменения формы, размеров мозжечка и его нечеткой визуализации, уменьшении или исчезновении большой цистерны подозревают наличие у плода САК. Важную роль в пренатальной диагностике мальформации Арнольда-Киари играет выявление дополнительных эхографических признаков. В значительном количестве случаев этот порок сопровождается вентрикуломегалией или гидроцефалией и сочетается со спинно-мозговой грыжей [3, 5]. Поэтому выявление признаков аномалии Арнольда-Киари у плода признано показанием к исключению дефектов развития позвоночника [3]. Среди пренатально диагностированных случаев мальформации Арнольда-Киари основная часть приходится на 2-ой тип. С целью повышения информативности ультразвукового метода исследования, целесообразно использование не только горизонтальной, но и других плоскостей сканирования – фронтальной и сагиттальной. По мнению ряда авторов, применение сагиттальной плоскости сканирования головного мозга является одной из наиболее информативных плоскостей сканирования с целью диагностики или исключения данной аномалии во 2 и 3 триместрах беременности [3, 7].

Магнитно-резонансная томография является современным высокоинформативным методом визуализации аномалий ЦНС с высокой разрешающей способностью. Комплексное применение методов пренатального и постнатального ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии в значительной степени улучшает качество диагностического процесса [2, 9]. Благодаря возможности отображать анатомические структуры головного мозга в трех плоскостях и давать контрастирование мягких тканей без использования контрастных средств, МРТ позволяет уточнить характер заболевания. Анатомическое уточнение патологии структур мозга с помощью МРТ имеет решающее значение для заключительного диагноза, а развитие современных медицинских технологий в детской нейрохирургии и педиатрии требует точности нозологической и топической диагностики.

**Цель:** выявить особенности диагностики и клиники различных форм синдрома Арнольда-Киари у детей в современных условиях.

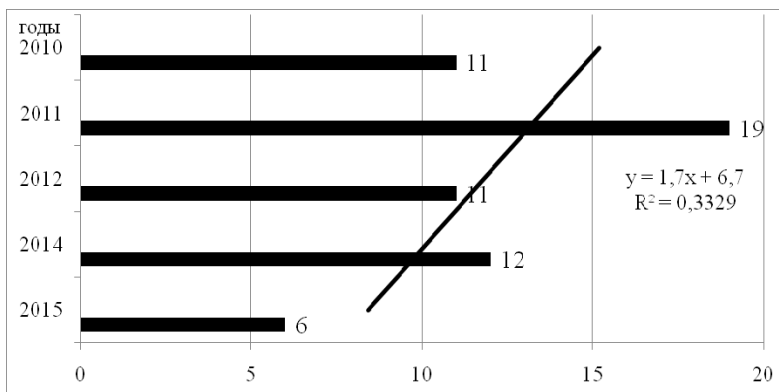
**Задачи:**

1. Проанализировать закономерности МРТ-диагностики синдрома Арнольда-Киари в период 2010–2015 годов.
2. Оценить особенности распределения наблюдений мальформации Арнольда-Киари в зависимости от возраста и пола пациентов.
3. Произвести анализ особенностей клинической картины заболевания у детей различных возрастных групп.

**Материалы и методы исследования.** Проведён анализ документации кабинета магнитно-резонансной томографии (МРТ) отделения лучевой диагностики ГУ РНПЦ «Мать и дитя» за период с 2010 по 2015 годы (19802 наблюдения). Анализ данных за 2013 год не проведен в связи с проведением ремонта в отделении и установкой нового аппарата МРТ. Выполнена выкопировка 59 случаев синдрома Арнольда-Киари у детей. На следующем этапе отобраны случаи данного порока развития нервной трубки у детей первых трех лет жизни, детально проанализированы 8 карт стационарного пациента (форма 003/у).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась методом вариационной статистики с помощью программы MS Excel, STATISTICA. За уровень статистической значимости принимался  $p < 0,05$ .

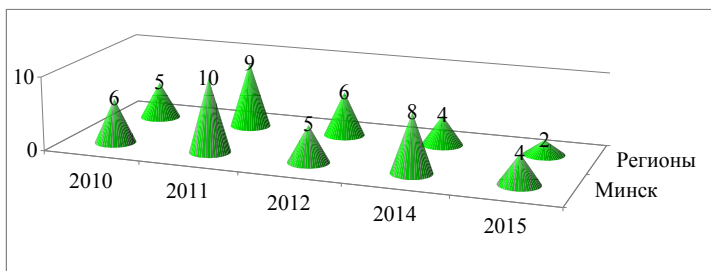
**Результаты исследования и обсуждение.** Произведен количественный подсчет случаев САК за каждый год в течение с 2010 по 2015 годы. Выявлено, что абсолютное число случаев регистрации САК имело тенденцию к уменьшению в динамике анализируемого периода (2010 год – 11 случаев, 2011 – 19, 2012 – 11, 2014 – 12, 2015 – 6), что видно из представленного ниже рисунка 1. Частота встречаемости данного порока развития на 1000 обследованных детей составила в среднем 2,96 случая (в 2010 году – 2,89, 2011 – 3,88; 2012 – 2,60; 2014 – 3,51; 2015 – 1,93).



**Рисунок 1 – Количество случаев регистрации синдрома Арнольда-Киари, абсолютное число**

Средний возраст детей в 2010 году составил 7,1 года; 2011 – 8,3; 2012 – 7,2; 2014 – 9,3; 2015 – 11,0 лет.

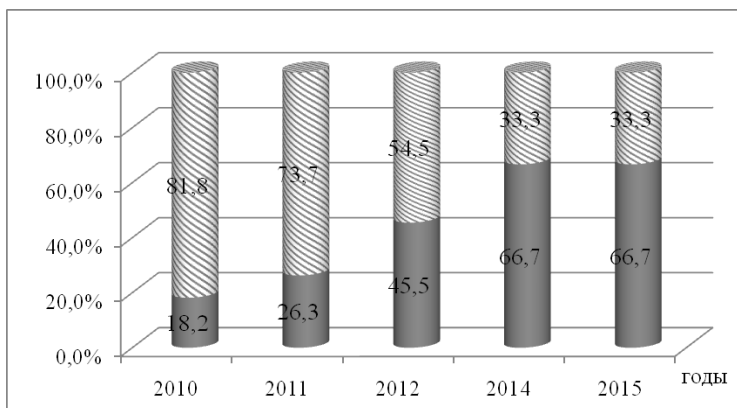
Распределение случаев регистрации САК имело определенную зависимость от региона проживания пациентов. Дети с аномалией Арнольда-Киари несколько чаще проживали в городе Минске (55,6%) (рисунок 2).



**Рисунок 2 – Распределение пациентов с синдромом Арнольда-Киари по регионам проживания, абсолютное число**

На следующем этапе нами проанализировано распределения случаев в зависимости от полового признака. В результате получилось преобладание девочек (38 наблюдений, что составило 64,6% и 21 мальчик(35,4%)).

Данные рисунка 3 свидетельствуют, что с каждым годом происходило уменьшение количества САК 2-го типа на фоне нарастания САК 1-го типа.



**Рисунок 3 – Распределение синдрома Арнольда-Киари в зависимости от типа заболевания, %**

При анализе сведений стационарных карт пациентов было установлено, что у всех 5-ти детей неонатального периода имело место наличие сочетанного порока нервной трубки: миеломенингоцеле пояснично-крестцового отдела, синдром Арнольда-Киари 2-го типа, внутренняя окклюзионная гидроцефалия с

сужением четвертого желудочка. У таких новорожденных отмечались симптомы нижнего парапареза, нарушения функций мочевого пузыря и кишечника. При этом чаще коррекция *spina bifida* проводилась в экстренном порядке на фоне ликвореи из грыжевого мешка (у 4-х пациентов). У одной девочки развился вторичный гнойный менингоэнцефалит. У младенцев 2–3 лет жизни аномалия Арнольда-Киари чаще была МРТ-находкой при обследовании по поводу нистагма и /или атаксии. У всех 3-х пациентов был диагностирован синдром Арнольда-Киари I-го типа.

#### **Выводы:**

1. В связи с улучшением качества пренатальной диагностики количество случаев САК в динамике анализируемого периода 2010-2015 гг. имело тенденцию к уменьшению (11 случаев в 2010 году, 6 наблюдений в 2015 году).

2. Средний возраст диагностики аномалии Арнольда-Киари при проведении МРТ у детей возрастал. Среди пациентов с САК девочки составили 64,6%.

3. У новорожденных чаще встречалась аномалия Арнольда-Киари 2-го типа, у детей более старших возрастных групп – 1-го типа.

#### **Литература**

1. Детские болезни. Учебник. Том 1. Неонатология. [под ред. Н.Н.Володина, Ю.Г.Мухиной, А.И. Чубаровой]. – М.: «Династия», 2011. – 512 с.

2. Овсова, О. В. Аномалии краниовертебральной области : (литературный обзор) / О. В. Овсова, О. А. Львова // Клиническая медицина.– 2010. – №4 (10). – С. 36–50.

3. Баешко, Г. И. Синдром Арнольда-Киари в клинической практике педиатра / Г. И. Баешко [и др.] // Современная педиатрия. – 2011. – №3. – С. 33–37.

4. Авраменко, Т. В. Мальформация Арнольда-Киари. Пренатальные и клинические наблюдения / Т. В. Авраменко, А. А. Шевченко, И. Ю. Гордиенко // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2014.–№ 2. – С. 87–95.

5. Aitken, L. A. Chiari type I malformation in a pediatric population /L.A. Aitken [et al.] // *Pediatr.Neurol.* – 2009.– Vol. 40(6). – P. 449 – 454.

6.Ando, K. MRI tight posterior fossa sign for prenatal diagnosis of Chiari type II malformation. Ando K [et al.] // *Neuroradiology.* –2007. – Vol. 49 (12). – P. 1033 –1039.

7. Griffiths, P.D.The use of in utero MRI to supplement ultrasound in the foetus at high risk of developmental brain or spine abnormality / P. D. Griffiths [et al.] // *The British Journal of Radiology.* –2012. – Vol. 85, № 1019. – P. 1038–1045.

8. Wang, G.B.Fetal central nervous system anomalies: comparison of magnetic resonance imaging and ultrasonography for diagnosis / G. B. Wang [et al.] // *Chin. Med. J (Engl).*– 2006. – Vol. 119, № 5. –P. 1272–1277.

9. Sarnat, H.B. Disorders of segmentation of the neural tube: Chiari malformations. // *Handb.Clin.Neurol.* – 2008. – Vol. 87. – P. 89–103.

## **CHILDREN ARNOLD-CHIARI SYNDROME IN CURRENT CONDITIONS**

**Prilutskaya V.A.<sup>1</sup>, Buchel Y.Y.<sup>2</sup>,Gurina N.B.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*Belarusian State Medical University;*

<sup>2</sup>*National Research Center “Mother and child”, Minsk, Belarus*

**Summary.** The article includes diagnostic and clinic features of Arnold – Chiari syndrome (ACS) in children. The main clinical aspects, prenatal and postnatal diagnosis of these anomalies are overviewed hereby. Also we discovered some patterns

in diagnosing of ACS during the period of 2010-2015 years and features of this syndrome depending on sex, age of patients and type of disease.

**Keywords:** children, infants, Arnold-Chiari syndrome, magnetic resonance imaging.

Поступила 20.09.2016

## ПОКАЗАТЕЛИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ И АБДОМИНАЛЬНОЙ ОКСИГЕНАЦИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

Санковец Д.Н.

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

**Резюме.** В ходе проспективного исследования проведена комплексная оценка показателей региональной оксигенации у новорожденных детей. В раннем неонатальном периоде было обследовано 107 новорожденных, в том числе 78 детей, нуждавшихся в респираторной поддержке. Было установлено, что у новорожденных с респираторными расстройствами показатели церебральной оксигенации на 3-5 и 7-ые сутки жизни регистрировались в диапазоне церебральной гипероксии. У детей, нуждавшихся в проведении респираторной поддержки, был выявлен более широкий диапазон колебаний показателя церебральной оксигенации.

**Ключевые слова:** новорожденный, кислородный статус, региональная оксигенация.

**Введение.** Понимание детерминант доставки кислорода и его потребления в неотложном состоянии играет огромную роль в практической работе врача интенсивной терапии неонатального профиля.

В педиатрии для оценки кислородного статуса чаще используются четыре метода: пульсоксиметрия, транскутанное определение парциального давления кислорода в крови, близкая к инфракрасной спектроскопия (БИКС) и исследование газового состава артериальной крови [1]. И если пульсоксиметрия и транскутанное определение парциального давления кислорода в крови отражают только поступление кислорода к ткани, то БИКС – локальный баланс между доставкой и потребностью кислорода, что делает данную методику не альтернативой, а дополнением к пульсоксиметрии.

БИКС – современный метод мониторинга кислородного статуса, который может использоваться как у взрослых, так и у детей. В основе данного метода лежит явление прозрачности биологической ткани в диапазоне, соответствующем близкому к инфракрасному излучению (ИК), то есть 740 – 3000 нм, а также дифференциальное поглощение излучения данного диапазона естественными хромофорами: гемоглобином, миоглобином и цитохромом Аа3. Как известно, глубина проникновения светового излучения в биологической ткани зависит как от длины волны, так и от поглощающей способности тканей [2]. Излучение в близком к ИК спектру поглощается в основном в дерме, но некоторая часть (почти 30%) проникает на глубину до 30 мм, достигая подкожно жирового слоя и расположенных под ним органов [3, 4]. Такая



проникающая способность ИК излучения, с одной стороны, и незначительная толщина покровных тканей у новорожденных детей – с другой, позволяют проводить оценку оксигенации таких регионов, как почки, кишечник, печень, мышцы и головной мозг [1, 5].

В настоящее время этот метод мониторинга кислородного статуса широко внедряется в кардиохирургии, педиатрии и неонатальной практике.

*Цель исследования:* оценить показатели региональной оксигенации у новорожденных в динамике раннего неонатального периода.

**Материалы и методы исследования.** Проведено обследование 107 новорожденных детей, которые находились на стационарном лечении в ГУ РНПЦ «Мать и дитя» в период с февраля 2013 по март 2016 года. Наблюдение за детьми начиналось с момента рождения (в родильном зале или операционной) и динамически продолжалось первые 7 суток жизни.

Критерии включения пациентов в основную группу исследования: новорожденные со сроком гестации от 210 до 294 дней (30–42 недели) включительно; наличие дыхательной недостаточности, требующей проведения респираторной поддержки; наличие артериального доступа для осуществления инвазивного мониторинга артериального давления и контроля кислотно-основного и газового состава крови; техническая возможность проведения мониторинга региональной оксигенации.

Критерии включения пациентов в контрольную группу исследования: новорожденные со сроком гестации от 210 до 294 дней (30–42 недели) включительно; техническая возможность проведения мониторинга региональной оксигенации; отсутствие патологии, требующей проведения респираторной и гемодинамической терапии.

В основную группу было включено 78 новорожденных детей, в группу контроля – 29.

При обследовании новорожденных детей использовались клинический, лабораторный, инструментальный и статистический методы исследования. Проведен анализ анамнестических данных матерей обследованных детей, особенностей течения данной беременности и родов.

Клинический метод включал анализ особенностей течения раннего неонатального периода у детей: оценка по шкале Апгар при рождении, данные антропометрии, структура заболеваемости, применение и дозировка сурфактант содержащих лекарственных средств, возраст на момент перевода в отделение анестезиологии и реанимации с палатами для новорожденных детей, показатели гемодинамического, соматического и неврологического статуса, особенности инфузионной терапии и энтерального обеспечения, длительность госпитализации, исход патологии.

Во время исследования применяли различные методы респираторной поддержки в зависимости от степени выраженности дыхательной недостаточности. Учитывались характер, вид и длительность респираторной помощи, время ее инициации, используемый процент кислорода.

Мониторинг региональной оксигенации проводился с использованием церебрального/соматического оксиметра «INVOS 5100C» (Troy, MI, США). Исследования выполнялись с применением датчиков Pediatric SomaSensor. Проводился параллельный мониторинг церебральной (crSO<sub>2</sub>) и абдоминальной оксигенации (abdSO<sub>2</sub>). Пример расположения датчиков для проведения

мониторинга региональной оксигенации у новорожденного ребенка отражен на рисунке 1.



**Рисунок 1 – Варианты расположения датчиков для мониторинга церебральной и абдоминальной оксиметрии методом БИКС у новорожденного ребенка**

Обработка полученных данных проводилась на персональной ЭВМ с использованием статистических пакетов Excel, Statistica 10.0, MedCalc 15.8. Статистические методы, использованные в работе: распределение количественных данных проверяли на соответствие распределению Гаусса. Для этого использовали тест Шапиро–Уилка. При значении теста, превышающем пороговое значение  $p = 0,5\%$  считали, что нет оснований отвергать предположение о соответствии изучаемого параметра гауссовому распределению.

При соответствии распределения изучаемого количественного параметра распределению Гаусса данные представлялись в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения, в противном случае данные представлялись в виде медианы и квартилей (Me [25%; 75%]).

Данные о распределении качественных параметров представлялись в виде частотных распределений с указанием удельного веса категории параметра и/или в виде абсолютного количества наблюдений. Для сравнения качественных данных, которые можно представить в виде таблиц сопряженности  $2 \times 2$ , применяли двусторонний точный тест Фишера. При сравнении в двух группах значений количественных показателей, имеющих Гауссово распределение, использовался двусторонний тест Стьюдента. При сравнении значений количественных признаков, не имеющих нормальное распределение, в двух группах использовался двусторонний тест Уилкоксона–Манна–Уитни с поправкой на непрерывность.

**Результаты исследования и обсуждение.** Статистический анализ перинатальных факторов установил, что в исследуемых группах не было выявлено значимых различий среди осложнений беременности и родов, а также в характере околоплодных вод. Среди сопутствующей экстрагенитальной

патологии чаще всего отмечалась ОРВИ, при этом межгрупповые различия по частоте ОРВИ, 16 случаев (55,2%) в контрольной группе и 20 случаев (26,0%) в основной группе исследования имели статистическую значимость ( $p < 0,05$ ). Статистически значимые различия также были выявлены и в отношении частоты патологии щитовидной железы: 9 случаев (31,0%) в контрольной группе и 8 случаев (10,4%), соответственно, в основной ( $p < 0,05$ ). Следует отметить, что такая гинекологическая патология, как кольпит, статистически значимо чаще регистрировалась в контрольной группе – 14 случаев (48,3%) против 16 случаев (20,8%) в основной группе исследования ( $p < 0,05$ ). Наиболее частым осложнением беременности в исследуемых группах являлась угроза прерывания: 9 случаев (31,0%) в контрольной группе и 27 случаев (35,1%) в основной.

Общая характеристика групп обследованных новорожденных детей представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Общая клиническая характеристика обследованных новорожденных детей

Показатели	Контрольная группа (n=29)	Основная группа (n=78)
Масса тела при рождении, г	3169±609	2995±679
Срок гестации, нед	37,9±1,5	36,4±2,7*
Пол женский/мужской	15 (55,2%)/13 (44,8%)	32 (41,0%)/46 (59,0%)
Оценка Апгар на 1-й минуте, баллы	8 [8;8]	8 [6;8]*
Длительность пребывания в стационаре, сут	17,0 [16,0;20,3]	21 [17;28]*
Длительность желтухи, сут	7 [4;10]	4 [3;7]*
Длительность инфузионной терапии, сут	7 [6;10]	11 [7;15]*

\* $p < 0,05$

Новорожденные исследуемых групп не различались по массе тела при рождении, составившей в контрольной группе 3191±604 г и 2981±679 г, соответственно, в основной. Межгрупповые различия, полученные для гестационного возраста, имели статистическую значимость. Большинство обследованных детей контрольной группы 27 (93,1%) были доношенными с массой тела, которая соответствовала сроку гестации, тогда как в основной группе число доношенных пациентов было значительно ниже – 41 (52,6%). Состояние младенцев при рождении оценивалось по шкале Апгар на 1-й и 5-й минуте жизни. В контрольной группе не было зарегистрировано ни одного случая асфиксии при рождении, в основной – у 31 ребенка (39,7%) отмечалась асфиксия при рождении различной степени тяжести. Новорожденные основной группы статистически значимо отличались от младенцев контрольной группы наибольшей продолжительностью пребывания в стационаре (21 [17;28] сутки против 17,0 [16,0;20,3] суток соответственно), а также наибольшей длительностью инфузионной терапии (11 [7;15] суток против 7 [6;10] суток

соответственно). Однако наибольшая продолжительность желтухи статистически достоверно была характерна для контрольной группы детей (7 [4;10] суток против 4 [3;7] суток).

Ведущей патологией в обеих группах была врожденная пневмония: 17 случаев (58,6%) в контрольной группе, и 65 случаев (83,3%) в основной. У детей контрольной группы не было зафиксировано ни одного случая дыхательного расстройства [дистресса] у новорожденного, тогда как в основной группе данная патология отмечалась у 32 новорожденных детей (41,0%), что можно объяснить особенностями возрастной структуры исследуемых групп. Статистически значимые различия были выявлены в отношении частоты врожденной неуточненной инфекции: 12 случаев (41,4%) в контрольной группе и 9 случаев (11,5%), соответственно, в основной ( $p < 0,05$ ).

Особенности респираторной терапии детей основной группы отражены в таблице 2. Как видно из таблицы 2, 76 пациентов (97,4%) основной группы нуждались в проведении ИВЛ, при этом медианные значения времени инициации ИВЛ и ее длительности составили 5 [4;35] минут и 73,0 [26,0;129,0] часов, соответственно. Более четверти детей (25,6%) основной группы нуждались в проведении ИВЛ в ВЧО режиме.

В основной группе в 74 случаях (94,9%) для стабилизации гемодинамического статуса использовались гемодинамически активные лекарственные средства (дофамин, добутамин, адреналин, норадреналин). Средняя длительность инотропной поддержки составила 4 [2; 6] суток.

Таблица 2 – Характеристика респираторной поддержки детей основной группы

Показатели	Значения
Возраст на момент интубации, мин	5 [4;35]
Заместительная терапия сурфактантом	33 (42,3%)
Количество пациентов на ИВЛ	76 (97,4%)
Длительность ИВЛ, час	73,0 [26;129,0]
Количество пациентов на ВЧО ИВЛ	20 (25,6%)
Длительность кислородотерапии, часы	147,0 [57,8;233,3]

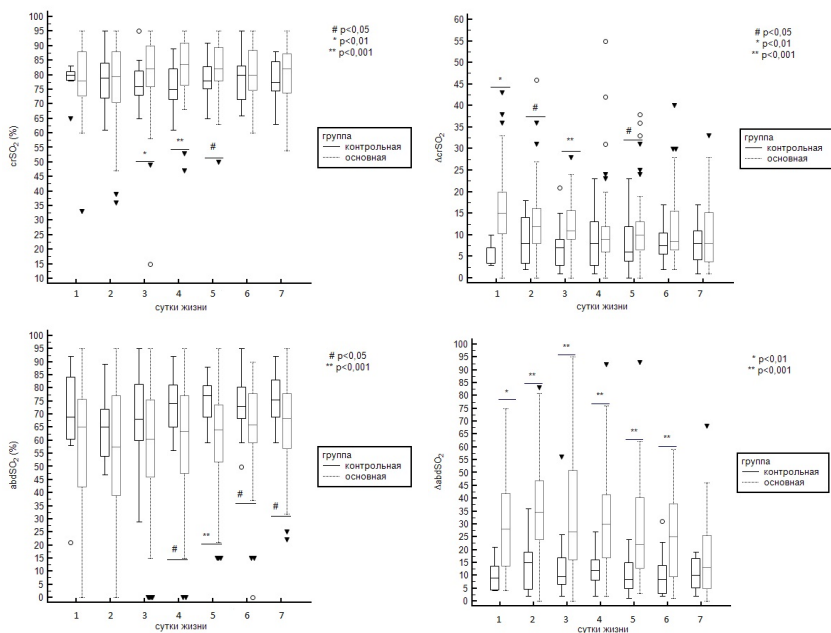
При анализе показателя пульсоксиметрии было установлено, что новорожденные контрольной группы на протяжении всего периода изучения имели статистические более высокие показатели пульсоксиметрии ( $p < 0,05$ ). Так, суточные нижние значения квартильного интервала  $SpO_2$  в ходе исследования не опускались ниже уровня 97%, что в данном случае можно рассматривать как вариант нормы. Так как все новорожденные основной группы нуждались в проведении оксигенотерапии, то следует отметить, что медианные значения показателя  $SpO_2$  регистрируемые в данной группе (на 1-ые, 3-и и 4-ые сутки – 98%, на 2-ые и 5–7 сутки – 97% соответственно) превышали референтные нормальные значения и свидетельствовали о гипероксигенации и гипероксии, что подтверждается данными мониторинга газов крови, представленными в таблице 3.

Таблица 3 – Показатели кислородного статуса у детей основной группы в динамике раннего неонатального периода, Ме (Q25–Q75)

Сутки жизни	SpO <sub>2</sub>	ctO <sub>2</sub> (Об. %)	pO <sub>2</sub> (мм.рт.ст.)
1 сутки	98,0 [96,0;99,0]	20,8 [18,5;23,4]	119,5 [73,0;142,5]
2 сутки	97,0 [94,0;99,0]	20,3 [18,6;23,0]	88,6 [70,2;113,0]
3 сутки	98,0 [95,0;99,0]	20,1 [18,6;22,2]	89,8 [69,8;113,5]
4 сутки	98,0 [95,3;99,0]	18,9 [17,5;21,3]	92,1 [67,0;124,8]
5 сутки	97,0 [94,0;98,0]	19,5 [17,0;21,3]	82,2 [65,7;108,0]
6 сутки	97,0 [95,0;98,0]	19,3 [16,3;20,3]	82,3 [72,5;104,0]
7 сутки	97,0 [95,0;99,0]	18,4 [16,2;20,0]	76,5 [63,9;99,7]

Для оценки регионального кислородного статуса у исследуемых новорожденных детей, проведен сравнительный анализ показателей церебральной и абдоминальной оксигенации, а также диапазона колебаний этих показателей ( $\Delta$ abdSO<sub>2</sub>,  $\Delta$ crSO<sub>2</sub>). Данные представлены в виде кластерных графиков динамического изменения показателей в раннем неонатальном периоде.

Как видно из рисунка 2, для новорожденных основной группы характерны статистически значимо более высокие показатели церебральной оксигенации на протяжении 3–5 суток жизни. Так, медианные значения уровня церебральной оксигенации в указанный промежуток жизни составили в контрольной и основной группе 76,0 [73,0;81,3] и 82,0 [76,0;90,0]; 75,0 [71,5;82,0] и 83,5 [76,5;91,0]; 78,0 [75,3;82,8] и 82,0 [78,0;89,5] соответственно. Следует отметить, что медианные значения церебральной оксигенации новорожденных основной группы на 3–5 и 7-ые сутки жизни превышали референтные нормальные значения, что свидетельствует о наличии церебральной гипероксии. В основе супрафизиологических значений церебральной оксигенации у новорожденных детей лежат две причины. Первая обусловлена низким уровнем экстракции кислорода в головном мозге на фоне адекватной его доставки (тяжелое гипоксически-ишемическое повреждение головного мозга, глубокая анестезия), вторая – неадекватно высокой доставкой кислорода к головному мозгу (гипероксия при проведении кислородотерапии, церебральный вазопаралич/вазодилатация) [6-8]. Вне зависимости от причин, наличие церебральной гипероксии у новорожденных детей обуславливает неблагоприятный долгосрочный неврологический прогноз [9]. Кроме того, для детей основной группы характерен более широкий диапазон колебаний показателя церебральной оксигенации. Установленные межгрупповые различия имели статистическую значимость в 1-ые (7,0 [3,5;7,0] в контрольной группе, против – 15,0 [10,3;20,0] в основной), 3-и (7,0 [3,0;9,0] в контрольной группе, против – 11,0 [9,0;15,8] в основной) и 5-ые сутки жизни (6,0 [4,0;12,0] в контрольной группе, против – 10,0 [6,5;13,0] в основной). Доказано, что значительные колебания показателя церебральной оксигенации указывают на дисфункцию и развитие патологии головного мозга [1].



**Рисунок 2 – Динамика показателей crSO<sub>2</sub>, ΔcrSO<sub>2</sub>, abdSO<sub>2</sub>, ΔabdSO<sub>2</sub> у новорожденных детей в раннем неонатальном периоде**

Показатели абдоминальной оксигенации регистрировались в диапазоне нормальных значений. Также было установлено, что для новорожденных контрольной группы характерны статистически значимо более высокие показатели абдоминальной оксигенации в период с 4-ых по 7-ые сутки жизни. Данное обстоятельство может косвенно свидетельствовать о нарушении адаптации региональной перфузии к изменению гемодинамического статуса у новорожденных с респираторными расстройствами в указанный промежуток жизни. Кроме того, для новорожденных основной группы характерен статистически значимо более широкий диапазон колебаний показателя абдоминальной оксигенации в период с 1-ых по 6-ые сутки жизни.

**Выводы.** У новорожденных с респираторными расстройствами показатели церебральной оксигенации на 3–5 и 7-ые сутки жизни регистрировались в диапазоне церебральной гипероксии (crSO<sub>2</sub>>80%), что свидетельствовало о неадекватно высокой доставке кислорода к головному мозгу на фоне оксигенотерапии. У детей, нуждавшихся в проведении респираторной поддержки, отмечалась более широкий диапазон колебаний показателя церебральной оксигенации, что может указывать на нарушение ауторегуляции мозгового кровотока на фоне тяжелого соматического статуса.

## Литература

1. Kleinman, C.S. Hemodynamics and cardiology: neonatology questions and controversies / C.S. Kleinman, I. Seri. – 2-nd ed. – Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012. – 576 p.
2. Рогаткин, Д.А. Лазерная клиническая диагностика как одно из перспективных направлений биомедицинской радиоэлектроники / Д.А. Панкратов // Биомедицинская радиоэлектроника. – 1998. – №3. – С. 34-41.
3. Рогаткин, Д.А. Физические основы оптической оксиметрии / Д.А. Рогаткин // Медицинская физика. – 2012. – №2. – С. 97-114.
4. Use of Near-Infrared Spectroscopy in the Management of Patients in Neonatal Intensive Care Units – An Example of Implementation of a New Technology, Infrared Spectroscopy – Life and Biomedical Sciences / B. Engelhardt, M. Gillam-Krakauer // Prof.TheophanidesTheophile (Ed.), – 2012. ISBN: 978-953-51-0538-1, InTech, DOI: 10.5772/37994. Available from: <http://www.intechopen.com/books/infrared-spectroscopy-life-and-biomedical-sciences/use-of-near-infrared-spectroscopy-in-the-management-of-patients-in-neonatal-intensive-care-units-a>. – Date of access 01.03.2015.
5. Greisen, G., Is near-infrared spectroscopy living up to its promises? Semin Fetal Neonatal Med, 2006. 11(6): p. 498-502.
6. VanBel, F., P. Lemmers, G. Naulaers, Monitoring neonatal regional cerebral oxygen saturation in clinical practice: value and pitfalls. Neonatology, 2008. 94(4): p. 237-44.
7. Wolf, M., G. Greisen, Advances in near-infrared spectroscopy to study the brain of the preterm and term neonate. ClinPerinatol, 2009. 36(4): p. 807-34, vi.
8. Toet, M.C., et al., Cerebral oxygenation and electrical activity after birth asphyxia: their relation to outcome. Pediatrics, 2006. 117(2): p. 333-9.
9. Lemmers, P.M.A. The clinical use of near infrared spectroscopy-monitored cerebral oxygen saturation and extraction in the preterm infant [Electronic resource] / P.M.A. Lemmers; Utrecht University Repository. – The Netherlands. 2010. – 144 p. – Mode of access: <http://dspace.library.uu.nl/handle/1874/40574>. – Date of access: 10.10. 2014.

## CEREBRAL AND ABDOMINAL OXYGENATION IN NEWBORNS

**Sankovets D.N.**

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

**Summary.** The main aim of this prospective study was a comprehensive assessment of regional oxygenation in neonates. A total of 107 newborns were enrolled, including 78 children in need of respiratory support. It was found that in newborns with respiratory disorders of cerebral oxygenation for 3-5 and the seventh day of life were recorded in the range of cerebral hyperoxia. Children in need of respiratory support a high degree of fluctuation of cerebral oxygenation was detected.

**Keywords:** newborn, oxygen status, regional oxygenation.

Поступила 14.09.2016

# ВЛИЯНИЕ ГИПЕРБАРИЧЕСКОЙ ОКСИГЕНАЦИИ НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ ГЕМОДИНАМИКУ У НОВОРОЖДЕННЫХ С ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Симченко А.В., Девялтовская М.Г.

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

**Резюме.** Проведено измерение показателей центральной гемодинамики младенцам с диагнозом «Энцефалопатия новорожденного гипоксически-ишемического генеза» и здоровым новорожденным. Пациентам одной подгруппы с энцефалопатией в состав лечения были включены сеансы гипербарической оксигенации (ГБО); пациенты второй подгруппы с энцефалопатией получали стандартную терапию. Выявлено положительное влияние гипербарической оксигенации на состояние центральной гемодинамики. Установлено, что восстановление дисфункции миокарда, вследствие применения гипербарической оксигенации, происходит через процессы активации симпатической нервной системы.

**Ключевые слова:** гипербарическая оксигенация, гипоксически-ишемическая энцефалопатия, ультразвуковое доплеровское сканирование, ишемическое поражение миокарда, типы гемодинамики.

**Введение.** Кардиоваскулярные нарушения в неонатальном периоде представляют особый интерес в педиатрии. В последние годы расширились показания к сохранению беременности у женщин с соматической патологией. Течение беременности на этом фоне нередко осложняется фетоплацентарной недостаточностью, приводящей к развитию хронической внутриутробной гипоксии, задержке внутриутробного развития. Более чем у 70% новорожденных, рожденных от матерей с патологически протекающей беременностью, наблюдаются отклонения в течение адаптационного периода, в том числе со стороны сердечно-сосудистой системы [1, 2, 3].

В основе изменений сердечно-сосудистой системы при адаптации лежат сложные процессы, связанные как с состоянием неонатального типа кровообращения, так и с влиянием хронической внутриутробной гипоксии, асфиксии и другими факторами. Механизмы этих процессов остаются малоизученными и далеко не всегда могут объясняться только нарушениями нейрогуморальной регуляции сосудистого тонуса коронарного русла, метаболизма кардиомиоцитов с нарушением их биоэнергетики. Они требуют дальнейшего изучения как при неонатальной адаптации, так и при патологических состояниях в миокарде [1, 2–6].

В патогенезе ишемического поражения миокарда у новорожденных важное значение имеет комплекс метаболических и гемодинамических факторов: метаболический ацидоз, гипогликемия, вторичные дизэлектролитные нарушения, изменения коагуляционных и реологических свойств крови. При длительно сохраняющейся гипоксии развивается дефицит энергообеспеченности миокардиальной клетки. Следствием дефицита макроэргических соединений в клетке является угнетение ферментобразования и нестабильность клеточных мембран кардиоцитов. Конечным этапом гипоксии является нарушение



внутриклеточного метаболизма, дефицит энергии, результатом чего является снижение сократительной способности миокарда. Совокупность всех патологических процессов приводит к повреждению эндотелия сосудов, повышению проницаемости капиллярной стенки, что отражается в нарушениях системы микроциркуляции миокарда [3].

Формирование ишемии миокарда у новорожденных, перенесших кислородное голодание, – многофакторный процесс, ликвидация которого требует прежде всего применения патогенетической терапии [4].

Основой корригирующего и лечебного действия ГБО является физическое растворение кислорода под действием повышенного давления в жидких тканях организма и многократное (в 10–15 раз) увеличение его транспорта в ткани и клетки. Ввиду того, что развитие патологического процесса связано с формированием местной или общей гипоксии в организме, ГБО способна ее ликвидировать и оказывать тем самым терапевтический эффект.

На современном этапе изучения действия ГБО особое внимание уделяется нормализующему влиянию на кислородзависимые функции клетки, чем и объясняется большинство клинико-физиологических эффектов гипербарической оксигенации. Мембраностабилизирующие возможности терапевтических режимов ГБО являются основой влияния на репаративные процессы, вегетативную регуляцию функций органов и адаптационные возможности организма [4].

Гипербарический кислород обладает поливалентным спектром действия и оказывает на биологические процессы прямое и опосредованное влияние. Гипербарическая оксигенация позволяет устранить все формы кислородного голодания и создать определенный резерв кислорода в организме.

Таким образом, метод гипербарической оксигенации позволяет подойти с позиции этиопатогенеза к решению вопроса терапии новорожденных.

**Материалы и методы исследования.** Исследовано состояние центральной гемодинамики методом ультразвукового доплеровского сканирования 131 ребенку с диагнозом «Энцефалопатия новорожденного гипоксически-ишемического генеза средней степени тяжести» в возрасте 5-10 дней жизни, поступившим на лечение в педиатрическое отделение для новорожденных детей с перинатальным поражением нервной системы, врожденной и наследственной патологией ГУ «РНПЦ Мать и дитя» и 37 здоровым новорожденным на 5-8 сутки жизни. Повторное обследование исследуемым детям с диагнозом «Энцефалопатия новорожденного гипоксически-ишемического генеза» проводилось в возрасте 1 месяца, после окончания курса терапии. Младенцы с диагнозом «Энцефалопатия новорожденного гипоксически-ишемического генеза» составили основную группу; здоровые новорожденные – контрольную группу. Дети основной группы разделены на 2 подгруппы. Первую подгруппу составили 68 младенцев с гипоксически-ишемической энцефалопатией, в состав терапии которым были включены сеансы гипербарической оксигенации. Вторую подгруппу составили 63 младенца, с гипоксически-ишемической энцефалопатией, которые получали стандартную терапию, согласно протоколам, утвержденным МЗ РБ.

Сеансы ГБО проводились в соответствии с инструкцией по применению «Метод лечения детей с перинатальным поражением ЦНС с применением гипербаротерапии и музыкотерапии» (Регистрационный номер 124–1115,

утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь 04 ноября 2015 года).

Статистическая обработка полученных данных проводилась методами вариационной статистики с использованием программ Windows, Excel. Описания распределений качественных признаков представлено в виде процентов и абсолютных частот (% , абс.).

**Результаты исследования и обсуждение.** Проведена сравнительная оценка показателей центральной гемодинамики у детей основной и контрольной групп. Проанализированы следующие гемодинамические индексы: сердечный индекс CI, индекс объема выброса SVI, индекс общего периферического сопротивления SVRI, индекс доставки кислорода к тканям  $DO_2I$ . На основании распределения показателей у каждого ребенка определялся исходный тип гемодинамики. Первичное измерение гемодинамических показателей с установлением типа гемодинамики всем исследуемым детям проводилось на 5-9 день жизни. У новорожденных с диагнозом «Энцефалопатия новорожденного гипоксически-ишемического генеза» повторное измерение гемодинамических индексов проводилось в возрасте 1 месяца после окончания курса терапии. Распределение младенцев по типам гемодинамики представлено в таблице 1.

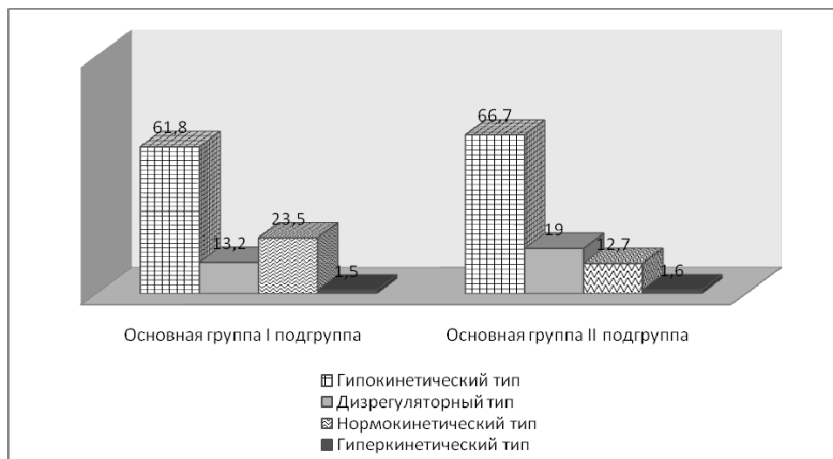
Таблица 1 – Типы центральной гемодинамики у исследуемых детей, абс. (%)

Типы гемодинамики	Основная группа				Контрольная группа, (n=37)
	I подгруппа, (n=68)		II подгруппа, (n=63)		
	5-9 сутки	1 месяц	5-9 сутки	1 месяц	4-8 сутки
	До ГБО	После ГБО			
Нормокинетический тип	16 (23,5%)	45 (66,2%)	8 (12,7%)	30 (47,6%)	32 (86,5%)
Гиперкинетический тип	1 (1,5%)	20 (29,4%)	1 (1,6%)	0	5 (13,5%)
Дизрегуляторный тип	9 (13,2%)	0	12 (19,0%)	6 (9,5%)	0
Гипокинетический тип	42 (61,8%)	3 (4,4%)	42 (66,7%)	27 (42,9%)	0

Выявлено, что у новорожденных I подгруппы основной группы при поступлении в отделение на 5-9 сутки жизни в 61,8% случаев зафиксирован гипокинетический тип системной гемодинамики, 16 детей (23,5%) имели нормокинетический тип, для 9 (13,2%) младенцев был характерен дизрегуляторный тип гемодинамики; у 1 ребенка выявлен гиперкинетический тип.

У новорожденных II подгруппы основной группы на 5-9 сутки жизни типы системной гемодинамики распределились в следующем порядке: 42 (66,7%) ребенка имели гипокинетический тип; у 12 (19,0%) был выявлен дизрегуляторный тип гемодинамики; у 8 (12,7%) детей зафиксирован нормокинетический тип; у 1 младенца – гиперкинетический тип.

В контрольной группе здоровых новорожденных нормокинетический тип был выявлен у 32 (86,5%) младенцев. Гиперкинетический тип имели 5 (13,5%) детей.

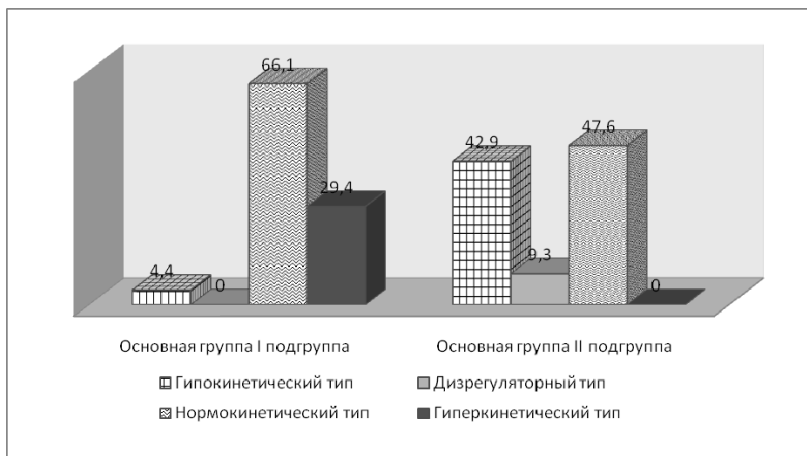


**Рисунок 1 – Типы центральной гемодинамики у детей с энцефалопатией на 5–9 сутки жизни**

Младенцы I подгруппы основной группы в составе лечения получали сеансы гипербарической оксигенации. Среднее количество сеансов составило 5. После прохождения комплексного лечения типы центральной гемодинамики у исследуемой подгруппы младенцев в возрасте 1 месяца распределились в следующем порядке: у 45 (66,1%) пациентов зафиксированы нормальные показатели гемодинамических индексов, что соответствует нормокинетическому типу гемодинамики, у 20 (29,4%) младенцев обнаружен гиперкинетический тип, у 3 (4,4%) новорожденных после лечения сохранился гипокинетический тип системной гемодинамики. Дизрегуляторный тип не был выявлен ни у одного пациента I подгруппы.

У новорожденных II подгруппы основной группы, получавших терапию согласно действующим протоколам, в возрасте 1 месяца нормокинетический тип гемодинамики был зафиксирован у 30 (47,6%) пациентов; гипокинетический тип сохранился у 27 (42,9%) младенцев; дизрегуляторный тип остался у 6 (9,5%) пациентов; гиперкинетический тип не был зафиксирован ни у одного ребенка.

Таким образом, после применения сеансов ГБО у младенцев первой подгруппы значительно преобладал нормокинетический тип гемодинамики (66,1%), а гипокинетический тип уменьшился в 14 раз (с 61,8% до 4,4%); в то время как во второй подгруппе неблагоприятный гипокинетический тип снизился лишь в 1,5 раза (с 66,7% до 42,9%)



**Рисунок 2 – Типы центральной гемодинамики у детей с энцефалопатией в возрасте 1 месяца жизни**

**Заключение.** Установлено положительное влияние гипербарической оксигенации на состояние центральной гемодинамики у детей с энцефалопатией. После прохождения комплексного лечения у 45 (66,1%) пациентов, получавших сеансы ГБО, зафиксированы нормальные показатели гемодинамических индексов, что соответствует нормокинетическому типу гемодинамики.

В соответствии с полученными данными, мы считаем, что восстановление дисфункции миокарда, при применении гипербарической оксигенации, происходит через процессы активации симпатической нервной системы. Этим объясняется увеличение числа детей с гиперкинетическим типом после применения ГБО в I подгруппе – 29,4% и полное их отсутствие во II подгруппе.

### Литература

1. Ящечко, Т.В. Нарушение системного и мозгового кровообращения при тяжелой церебральной ишемии у новорожденных: автореф. Дис. ...канд. Мед. Наук: 14.00.09 / Т.В. Ящечко; Нижегород. Гос. Мед. Акад. – Н. Новгород, 2004. – 26 с.
2. Амелюшкина, В.А. Биохимические маркеры пораженного миокарда/В.А. Амелюшкина, Т.И. Кошкина, В.Н. Титов – М.: Клиническая лабораторная диагностика, 1999. – №7 – С. 25–32.
3. Третьякова О.С. Энергетический обмен в гипоксически поврежденном миокарде у новорожденных. Украинский медицинский журнал. – 2003. – № 5 (37) с.20–25.
4. 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.
5. Гнусаев, С.Ф. Сердечно-сосудистые нарушения у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию / С.Ф.Гнусаев, А.Н.Шибяев, О.Б.Федерякина// Педиатрия.-2006,– С. 28–33.
6. Симонова, Л.В. Постгипоксический синдром дизадаптации сердечно-сосудистой системы у новорожденных детей. Вопросы ранней диагностики и лечения / Л.В. Симонова, Н.П.Котлукова, Н.В.Гайдукова// Детские болезни сердца и сосудов.-2004.-№3. – с. 50–55

7. Гнедько, Т.В. Оценка эхокардиографических показателей центральной гемодинамики у новорожденных / Т.В. Гнедько, Н.Б. Лашина, А.Б. Ивашкевич – Минск, 2010. – С. 247–253.

8. Вильчук, К.У. Тактика ведения новорожденных детей с патологией сердечно-сосудистой системы, возникшей в перинатальном периоде / К.У. Вильчук, Т.В. Гнедько, Н.Б. Лашина // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. науч. Тр. Респ. Науч.-практ. Конф., – Минск, 2009.

9. Лашина, Н.Б. Комплексная оценка сердечно-сосудистой системы у доношенных новорожденных детей с риском поражения миокарда / Н.Б. Лашина // Мед. Панорама. – 2013. – № 3. – С. 52–56.

10. Котлукова Н.П. Кардиоваскулярная патология у новорожденных и детей раннего возраста // Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2001.

11. Cavalli, C How much and for how long does the neonatal myocardium suffer from mild perinatal asphyxia? / Cavalli C, Dorizzi RM, Lanzoni L // Matern Fetal Neonatal Med. 2005 Jan; 17(1), 5–6.

12. Tapia-Rombo, CA Detection of transitory myocardial ischemia secondary to perinatal asphyxia. / Tapia-Rombo, CA, Carpio-Hernandez JC, Salazar-Acuna AH, Alvarez-Vazquez, Mendoza-Zanella RM, Perez-Olea V, Rosas-Fernandez C. // Arch Med Res. 2000 Jul-Aug;31(4), 37–83.

## THE IMPACT OF HYPERBARIC OXYGENATION ON CENTRAL HEMODYNAMICS OF NEWBORNS WITH HYPOXIC-ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY CENTRAL NERVOUS SYSTEM

**Simchenko A.V., Devyaltovskaya M.G.**

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

**Summary.** We were measured the indicators of central hemodynamics in healthy newborns and newborns with the diagnosis «hypoxic-ischemic encephalopathy». The patients of the first group received sessions of hyperbaric oxygenation. We found the effect of hyperbaric oxygenation on the state of central hemodynamics. We identified that recovery of myocardial dysfunction is occurs to activation processes of the sympathetic nervous system, when we include hyperbaric oxygenation in total treatment.

**Keywords:** hyperbaric oxygenation, hypoxic-ischemic encephalopathy, Doppler ultrasound scan, ischemic myocardial damage, types of hemodynamics.

Поступила 19.09.2016

## ТИПЫ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У НОВОРОЖДЕННЫХ С ГИПОКСИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Симченко А.В., Девялтовская М.Г.

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

**Резюме.** Проведена комплексная оценка состояния центральной гемодинамики новорожденным с гипоксически-ишемической энцефалопатией. Выявлены 4 типа гемодинамики: эукинетический, гипокинетический, гиперкинетический и дизрегуляторный. Для младенцев с диагнозом «Энцефалопатия новорожденного гипоксически-ишемического генеза» характерен гипокинетический и дизрегуляторный типы системной гемодинамики. Гипокинетический и дизрегуляторный типы гемодинамики характеризуют неблагоприятное течение раннего неонатального периода, являются маркерами развития постгипоксической ишемии миокарда.

**Ключевые слова:** гипоксически-ишемическая энцефалопатия, ультразвуковое доплеровское сканирование, типы гемодинамики.

**Введение.** Неонатальный период характеризуется как наиболее напряженный в аспекте адаптации к новым условиям самостоятельного существования. Известно, что в мультисистемных процессах постнатальной адаптации ведущая роль принадлежит кардиоваскулярной системе [1, 2, 3].

Не вызывает сомнения тот факт, что практически все заболевания периода новорожденности сопровождаются различными кардиоваскулярными расстройствами [4]. Это связано с тем, что сердечно-сосудистая система является универсальным индикатором любого патологического процесса, во многом определяя состояние регуляторных и адаптивных механизмов у младенцев [3].

В литературе имеется большое число публикаций, касающихся различных аспектов клиники, особенностей лабораторных, электрокардиографических, рентгенологических, эхокардиографических нарушений, сопутствующих синдрому дезадаптации сердечно-сосудистой системы у новорожденных [6,10,15]. Исследованы изменения системного кровотока при осложненном течении неонатального периода [2, 3, 7-9]. Данные, касающиеся комплексной оценки системной гемодинамики у новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС, неоднозначны и противоречивы [2, 3, 7-9].

Изучение особенностей гемодинамики у детей с перинатальным поражением ЦНС в настоящее время является одной из актуальных проблем современной неонатологии и детской кардиологии. Также малоизученным остается вопрос о гемодинамической неоднородности детей с данной патологией [3, 5, 6]. Учет гемодинамических особенностей кровообращения позволит более корректно подобрать терапию и оценить ее эффективность.

Трактовка данных неонатальной эхокардиографии подлежит непрерывной эволюции, что связано со стремительно быстро развивающимися технологиями и совершенствованием методов визуализации в медицине. Это дает возможность получения качественной оценки сердечно-сосудистой системы, гемодинамики и функций сердца [2].

В последние годы многие исследования показали прогностическое значение типов гемодинамики в развитии сердечно-сосудистых заболеваний [8]. Правильная трактовка результатов и диагностика типов гемодинамики должна основываться на тщательном анализе показателей в пересчете на площадь тела новорожденного [2]. В то же время, своевременная диагностика дезадаптации сердечно-сосудистой системы и определение патологических типов гемодинамики являются важным фактором оценки степени тяжести и прогнозирования кардиоваскулярных осложнений [2, 8].

*Цель работы:* изучить состояние центральной гемодинамики у новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией.

**Материалы и методы исследования.** Ультразвуковое доплеровское сканирование проводилось 131 младенцу с диагнозом «Энцефалопатия новорожденного гипоксически-ишемического генеза средней степени тяжести» в возрасте 5-10 дней жизни, поступившему на лечение в педиатрическое отделение для новорожденных детей с перинатальным поражением нервной системы, врожденной и наследственной патологией, и 37 здоровым новорожденным на 5-8 сутки жизни. Младенцы с диагнозом «Энцефалопатия новорожденного» составили основную группу; здоровые новорожденные – контрольную группу.

Для комплексной оценки состояния центральной гемодинамики мы исследовали следующие показатели:

- Минутное расстояние (MD) – расстояние, которое один эритроцит проходит за минуту, т.е. средняя скорость кровотока (м/мин).

- Индекс объема выброса (SVI) – объем крови, который выбрасывает сердце в сосуды в единицу времени, в пересчете на площадь поверхности тела (мл/м<sup>2</sup>).

- Сердечный индекс (CI) – сердечный выброс в пересчете на площадь тела пациента (л/мин/м<sup>2</sup>).

- Индекс системного сосудистого сопротивления (SVRI, SVR Index) (ds cm<sup>5</sup> m<sup>2</sup>).

- Показатель доставки кислорода к тканям в пересчете на площадь тела (DO<sub>2</sub>I), (мл/мин/м<sup>2</sup>).

Статистическая обработка полученных данных проводилась методами вариационной статистики с использованием программ Windows, Excel, STATISTICA8.1 (StatSoftInc.). Центральные тенденции и дисперсии количественных признаков, не имеющих нормального распределения, представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25–Q75). Различия между группами оценивали непараметрическими методами: U-критерий Манна-Уитни (U) с поправкой К. Бонферрони. При проверке статистических гипотез значимыми считали различия при  $p < 0,050$ .

**Результаты исследования и обсуждение.** Проведена сравнительная оценка показателей центральной гемодинамики у детей основной и контрольной групп (таблица 1).

Таблица 1 – Показатели гемодинамики у исследуемых детей, Ме (Q<sub>25</sub>–Q<sub>75</sub>)

Показатель гемодинамики	Основная группа (n=131)	Контрольная группа (n=37)	U	p
CI	3,1 (2,8–3,4)	4,65(4,2–5,0)	232,5	0,001
MD	16 (14–18)	25(22,0–27,8)	272,5	0,001
SVI	22 (19–25)	37,5(33,2–39,7)	275,0	0,001
SVRI	1818,5 (1333,8–2552,3)	1108,5 (972,0–1335,0)	660,5	0,001
DO <sub>2</sub> I	528,5 (422,9–630,5)	939,3 (820,8–1050,8)	282,0	0,001

У новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией показатель сердечного индекса (CI) составил 3,1 л/мин/м<sup>2</sup>, что достоверно ниже в сравнении со здоровыми новорожденными (p=0,0001; U=232,5).

Показатель минутного расстояния (MD) у младенцев с гипоксически-ишемической энцефалопатией составил 16 м/мин, что в 1,56 раз ниже в сравнении с детьми контрольной группы (p=0,001; U=272,5).

Индекс объема выброса (SVI) у детей основной группы был ниже в 1,7 раз в сравнении с детьми контрольной группы и составил 22 мл/м<sup>2</sup>·м<sup>2</sup>, (p=0,001; U=275,0).

Индекс системного сосудистого сопротивления (SVRI) в основной группе равнялся 1818,5 ds\*cm<sup>-5</sup>·m<sup>2</sup>, что достоверно выше в сравнении со здоровыми новорожденными, (p=0,001; U=660,5).

Индекс доставки кислорода к тканям (DO<sub>2</sub>I) у новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией был ниже в 1,78 раз в сравнении с детьми контрольной группы и составил 528,5 мл/мин/м<sup>2</sup> (p=0,001; U=282,0).

Выделены 4 типа системной гемодинамики в зависимости от результатов оценки исследуемых показателей системной гемодинамики у новорожденных детей 5-9 суток жизни (таблица 2).

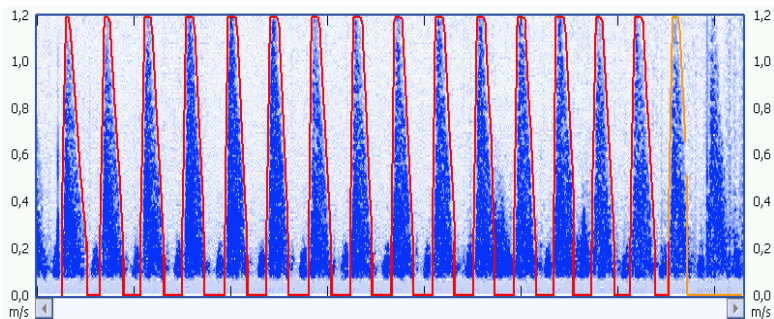
Таблица 2 – Типы центральной гемодинамики у новорожденных детей

Тип гемодинамики	CI	MD	SVI	SVR Index	DO <sub>2</sub> I
Гиперкинетический тип	↑	↑	↑	↓ или норма	норма
Гипокинетический тип	↓	↓	↓	↑	↓
Дизрегуляторный тип	↑ или ↓	↑ или ↓	↑ или ↓	↑ или ↓	↓
Нормокинетический тип	норма	норма	норма	норма	норма

Примечание: ↑ – повышение; ↓ – понижение; CI – сердечный индекс (л/мин/м<sup>2</sup>), MD – расстояние в минуту (м/мин), SVI – индекс объема выброса (мл/мм<sup>2</sup>), SVR Index – индекс системного сосудистого сопротивления (ds\*cm<sup>-5</sup>·m<sup>2</sup>), DO<sub>2</sub>I – показатель доставки кислорода к тканям в пересчете на площадь тела (мл/мин/м<sup>2</sup>).

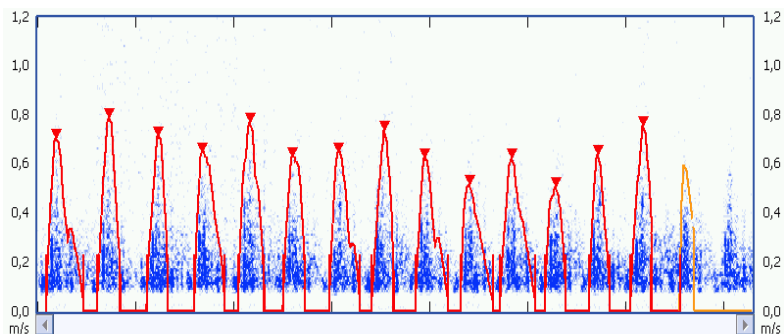


Гиперкинетический тип характеризует острую фазу перестройки сердечно-сосудистой системы. Для данного типа характерны повышенные значения CI, MD, SVI, нормальные значения  $DO_2I$ , сниженные или нормальные значения SVR Index. При условии адекватного и своевременного наблюдения имеет благоприятное течение (рисунок 1).



**Рисунок 1 – Доплеровский профиль потока, характерный для гиперкинетического типа гемодинамики**

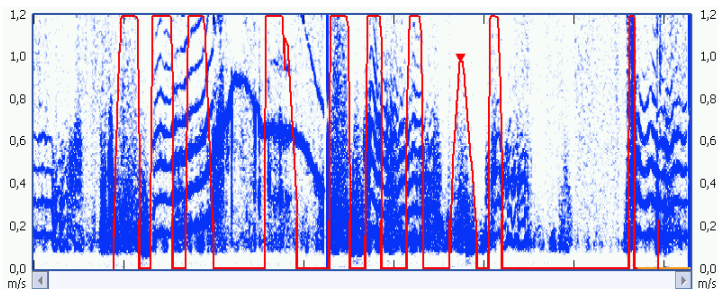
Гипокинетический тип гемодинамики характеризует неблагоприятное течение раннего неонатального периода, является предиктором развития постгипоксической ишемии миокарда. Для него характерны сниженные значения CI, MD, SVI,  $DO_2I$ , повышенные значения SVR Index, нормальные значения ЧСС (рисунок 2). Требуется применение препаратов, улучшающих энергетический метаболизм клетки. Адекватное и своевременное лечение способствует нормализации показателей.



**Рисунок 2 – Доплеровский профиль потока, характерный для гипокинетического типа гемодинамики**

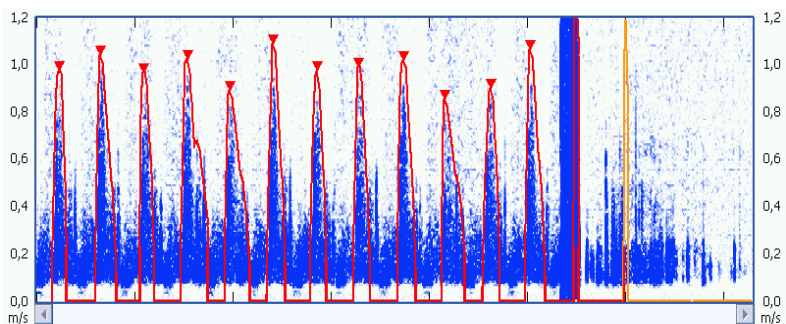
Дизрегуляторный тип отражает несоответствие сердечного и сосудистого компонентов циркуляции. Послеродовая гемодинамическая адаптация у новорожденных протекает на фоне нарушений метаболизма миокарда.

Гемодинамическая нагрузка на различные отделы сердца не соответствует возможностям сердечной мышцы. Для него характерно отсутствие зависимости между показателями CI, MD, SVI и SVR Index (рисунок 3). Основной принцип терапии: улучшение метаболических процессов в миокарде. Дети, у которых в периоде новорожденности зафиксирован дизрегуляторный тип гемодинамики, подлежат диспансерному наблюдению на 1 году жизни в связи с риском формирования миокардиодистрофии и синдрома вегетативных дисфункций.



**Рисунок 3 – Допплеровский профиль потока, характерный для дизрегуляторного типа гемодинамики**

Для нормокинетического типа характерны нормальные значения ЧСС, CI, MD, SVI, SVR Index,  $DO_2I$  (рисунок 4).



**Рисунок 4 – Допплеровский профиль потока, характерный для нормокинетического типа гемодинамики**

На основании комплексного анализа показателей центральной гемодинамики у новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией установлено, что 24 (18,3%) пациента имели нормокинетический тип кровообращения, 2 (1,5%) ребенка – гиперкинетический тип, у 84 (64,1%) младенцев зафиксирован – гипокинетический тип, у 21 (16,0%) – дизрегуляторный тип кровообращения.

В группе здоровых новорожденных детей нормокинетический тип был выявлен у 32 (86,5%) младенцев. Гиперкинетический тип имели 5 (13,5%) детей.

**Заключение.** У пациентов с диагнозом «Энцефалопатия новорожденного гипоксически-ишемического генеза» зафиксировано достоверное снижение сердечного индекса, показателя минутного расстояния и индекса объема выброса. У исследуемых пациентов индекс системного сосудистого сопротивления был достоверно выше в сравнении с детьми контрольной группы.

Индекс доставки кислорода к тканям у новорожденных основной группы был ниже в 1,78 раз в сравнении с детьми контрольной группы и составил 528,5 мл/мин/м<sup>2</sup>, (p=0,001; U=282,0).

Для младенцев с диагнозом «Энцефалопатия новорожденного гипоксически-ишемического генеза» характерен гипокинетический тип системной гемодинамики, который зафиксирован в 64,1% случаев и дизрегуляторный тип гемодинамики – в 16,0%. Нормокинетический тип был выявлен лишь у 24 (18,3%) новорожденных.

Гипокинетический и дизрегуляторный типы гемодинамики характеризуют неблагоприятное течение раннего неонатального периода, являются предикторами развития постгипоксической ишемии миокарда. Требуют адекватной терапии и диспансерного наблюдения детей на 1 году жизни.

В группе здоровых новорожденных детей нормокинетический тип был выявлен у 86,5% младенцев. Гиперкинетический тип зафиксирован только у 5 детей.

Таким образом, установлено, что гемодинамические индексы: сердечный индекс CI, индекс объема выброса SVI, индекс общего периферического сопротивления SVRI, индекс доставки кислорода к тканям DO<sub>2</sub>I, более полно отражают функциональное состояние миокарда и его резервные возможности, могут быть использованы для раннего выявления гемодинамических нарушений и оценке эффективности терапевтических мероприятий у новорожденных.

### **Литература**

1. Козлова, Е.М. Особенности позднего неонатального периода у новорожденных, перенесших тяжелую перинатальную гипоксию: автореф. дис. док.мед. наук: 14.00.09 / Е.М. Козлова; Нижегород. гос. мед. академия. – Н. Новгород, 2009. – 42 с.

2. Слуцкая, Г.М. О постгипоксических поражениях миокарда у детей. / Г.М.Слуцкая, В.Г.Вязгина – Саратов. 1984. -С. 89 – 92.

3. Симонова, Л.В. Постгипоксический синдром дизадаптации сердечно-сосудистой системы у новорожденных детей /Л.В.Симонова, Н.П. Котлукова, Н.В.Гайдукова – Вопросы ранней диагностики и лечения// Детские болезни сердца и сосудов.-2004.-№3.-с. 50-55.

4. Барашнев, Ю. И. Гипоксическая энцефалопатия: гипотезы патогенеза церебральных расстройств и поиск методов лекарственной терапии / Ю. И. Барашнев // Рос.вестн. перинатологии и педиатрии. – 2002. – № 1. – С. 6–12.

5. Володин, Н. Н. Новые подходы к диагностике перинатальных поражений нервной системы у детей первого года жизни и их классификация / Н. Н. Володин // Педиатрия (Ташкент). – 2006. – Т. 85, № 1. – С. 5.

6. Сугак, А.Б. Оценка церебральной и центральной гемодинамики у новорожденных с перинатальной энцефалопатией / А.Б. Сугак, И.В. Дворяковский, А.П. Иванов // Sonoacseinternacional. – 1999. – № 5. – С. 23–28.

7. Гнусаев, С.Ф. Сердечно-сосудистые нарушения у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию / С.Ф.Гнусаев, А.Н.Шибаяев, О.Б.Федерякина. -Педиатрия.-2006.-№1.–с.28-33.

8. Голозубова М. А. Ранняя диагностика и терапия постгипоксической кардиопатии у детей первого года жизни из группы перинатального риска: Дис. канд. мед.наук /Ростовский государственный медицинский университет (РГМУ).
9. Gottlib S.O., Diagnostic procedures for myocardial ischaemia// European Heart Jurnal. 1996. Vol. 17. – P. 53-58.
10. 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.
11. Шанько, Г. Г. Диагностика и лечение энцефалопатии новорожденного : учеб.-метод. пособие / Г. Г. Шанько ; Бел. мед. акад. последиплом. обр. – Минск, 2012. – 40 с.
12. Бахарев, В.А. Современные возможности диагностики и профилактики перинатальной патологии / В.А. Бахарев, В.Н. Демидов, Н.Ф. Фанченко // Рос. медиц. вестник. – 2000. – № 1. – С. 51–52.
13. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия у новорожденных / А. П. Скоромец [и др.] // Журн. неврологіїм. Б.М. Маньковского. – 2014. – Т. 2, № 3. – С. 25–28.
14. Здравоохранение в Республике Беларусь : офиц. стат. сб. за 2013 г. / Респ. науч.-практ. центр мед. технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения. – Минск : РНМБ, 2014. – 281 с.
15. Попов, С.В. Состояние церебрального кровотока и его взаимосвязь с некоторыми показателями внутрисердечной гемодинамики у новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией / С.В. Попов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2003. – Т. 48, № 2. – С. 51–52.
16. Новые подходы в диагностике гипоксически-ишемической энцефалопатии / А. П. Скоромец [и др.] // Педиатр. – 2011. – Т. 2, № 3. – С. 35–42.

## **HEMODYNAMICS TYPES OF NEWBORNS WITH HYPOXIC DAMAGE CENTRAL NERVOUS SYSTEM**

**Simchenko A.V., Devyaltovskaya M.G.**

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

**Summary.** The comprehensive assessment of the system hemodynamic was carried out to neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy and healthy newborns. Four types of hemodynamics were revealed: eukinetic, hypokinetic, hyperkinetic and disregulatory. Hypokinetic and disregulatory types are typical for the newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. This types characterized unfavorable early neonatal period and may be markers of posthypoxic myocardial ischemia.

**Keywords:** hypoxic-ischemic encephalopathy, doppler ultrasound scan, types of hemodynamics.

Поступила 19.09.2016

## МОНИТОРИНГ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ В УСЛОВИЯХ УЧРЕЖДЕНИЙ ОБРАЗОВАНИЯ

Тананко Е.М.

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

**Резюме.** Изучено состояния здоровья школьников на всех ступенях обучения в учреждении общего среднего образования г. Минска. Установлено, что изученные показатели здоровья значимо хуже у старшеклассников по сравнению с учащимися начальной школы (отмечены хронизация патологического процесса, ухудшение адаптационно-приспособительных реакций организма), что свидетельствует о негативном влиянии факторов среды обитания, в том числе факторов внутришкольной среды, на формирование состояния здоровья учащихся и обуславливает высокую актуальность медико-профилактических мероприятий, осуществляемых с целью предупреждения ухудшения состояния здоровья детского населения, определяющего трудовой и репродуктивный потенциал страны.

**Ключевые слова:** учащиеся, состояние здоровья, адаптационный потенциал.

**Введение.** Состояние здоровья населения – основа успешного социально-экономического развития страны и, следовательно, должно находиться в центре внимания государства и общества, поэтому особый упор делается на «обеспечение благополучного и защищенного детства». Вместе с тем, данные социологических исследований свидетельствуют о том, что более 70,0% школьников связывают ухудшение своего состояния здоровья с условиями получения систематического обучения на базе учреждений общего среднего образования [1]. Согласно государственному докладу «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Республике Беларусь в 2014 году», в Беларуси сохраняется тенденция роста первичной и общей заболеваемости детей и подростков. Вышеизложенное определяет приоритетность продолжения работы по охране и укреплению состояния здоровья подрастающего поколения, в том числе в условиях учреждений образования, поскольку комплексное воздействие неблагоприятных факторов образовательной среды приводит к ухудшению адаптационных резервов систем организма, формированию функциональных расстройств и хронической патологии [2-4].

Поскольку в условиях реформирования образования, осуществляемого в настоящее время в республике, исследования по влиянию условий обучения на здоровье учащихся практически отсутствуют, мониторинговые исследования характера реагирования организма детей и подростков на воздействие факторов окружающей среды актуальны и позволят обосновать и разработать целевые профилактические мероприятия с целью укрепления здоровья учащихся.

**Цель работы:** изучить состояния здоровья школьников на всех ступенях обучения в условиях учреждений общего среднего образования г. Минска.

**Материалы и методы исследования.** Объект исследования – 1205 детей (696 девочек и 509 мальчиков). Комплексные физиолого-гигиенические исследования выполнены индивидуализирующим методом в естественных

условиях обучения. Физическое развитие изучено путем определения соматометрических (длина тела, масса тела) и физиометрических (мышечная сила) показателей с использованием унифицированных методик. Полученные в результате исследования показатели сравнивали с возрастными республиканскими нормативами.

Данные о группах здоровья получены путем выкопировки из учетных форм медицинской документации. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы (ССС) оценено по результатам пробы Мартине-Кушелевского. Проанализированы расчетные показатели: адаптационный потенциал (АП) и коэффициент экономичности кровообращения (КЭК).

Коэффициент экономичности кровообращения определяли по формуле [5]:

$$\text{КЭК} = \text{ЧСС} \times \text{ПД}$$

В норме КЭК равен 2600. При утомлении значение коэффициента возрастает.

В качестве показателя, интегрально отражающего состояние ССС, определен адаптационный потенциал (АП), который учитывает частоту пульса, артериальное давление, возраст, физическое состояние, включая массу и длину тела. Величина АП характеризует степень адаптации, функциональные резервы организма, может быть использована для прогнозирования здоровья.

Расчет АП проведен по формуле [5]:

$$\text{АП} = 0,011 \times \text{ЧСС} + 0,014 \times \text{САД} + 0,008 \times \text{ДАД} + 0,014 \times \text{В} + 0,009 \times \text{МТ} - 0,009 \times \text{Р} - 0,27,$$

где В – возраст, годы;

МТ – масса тела, кг;

Р – длина тела, см;

0,27 – независимый коэффициент.

Для оценки АП использованы модифицированные шкалы для детей и подростков [5]:

удовлетворительная адаптация – до 1,9,

напряжение механизмов адаптации – 1,91–2,09,

неудовлетворительная адаптация – 2,1–2,28,

срыв адаптации – 2,29 и более.

Первичная и статистическая обработка данных проведена с использованием программного продукта «Microsoft Excel 2010», SPSS. Различия считали статистически значимыми при вероятности безошибочного прогноза не менее 95,0%.

**Результаты исследования и обсуждение.** Состояние здоровья детей – комплексный показатель, наиболее чутко реагирующий на воздействие различных факторов окружающей среды, что позволяет определить «здоровье» как результат многомерного, динамического процесса взаимодействия со средой обитания [6]. Для понимания особенностей взаимодействия организма ребенка и внешнесредовых факторов нами проанализировано состояние здоровья школьников разных возрастных групп в зависимости от продолжительности обучения.

Распределение детей по группам здоровья позволило констатировать, что на протяжении всего периода обучения преобладают дети с функциональными нарушениями (II группа здоровья). Так, к обучению в начальной школе приступило 11,55% здоровых детей (I группа здоровья), 69,4% детей II группы

здоровья, 16,6% – с хронической патологией в стадии компенсации (III группа здоровья) и 2,45% детей с хронической патологией в стадии субкомпенсации (IV группа здоровья). На II ступени обучения (5–9 классы) значимые отличия в распределении школьников по группам здоровья отсутствуют. Однако у школьников на III ступени обучения (10–11 классы) состояние здоровья достоверно хуже, нежели у учащихся начальных классов: удельный вес старшеклассников с хронической патологией в стадии компенсации в 2,5 раза больше ( $p < 0,05$ ) при одновременном сокращении числа учащихся с функциональными нарушениями до 49,41% ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о хронизации патологических процессов.

Следует отметить наличие негативной динамики по классу заболеваний органов костно-мышечной системы (КМС), преимущественно представленных нарушением осанки и сколиозом: 50,59% учащихся с нарушением осанки в старшей школе против 25,35% в младшей ( $p < 0,05$ ). Обращает на себя внимание также значимо большее (в 4,9 раза) число юношей со сколиозом (III ступень обучения), нежели мальчиков с аналогичным диагнозом на I ступени обучения ( $p < 0,05$ ). Доказано, что формированию патологии костно-мышечной системы и соединительной ткани способствуют статическая направленность подавляющего большинства уроков, снижение двигательной активности школьников [7].

Физическое развитие является одним из важнейших обобщающих параметров здоровья и индикатором социального благополучия общества. Анализ динамики морфофункциональных показателей учащихся подтвердил общеизвестное закономерное увеличение соматометрических и физиометрических характеристик с возрастом. Вместе с тем, несмотря на рост морфологических и функциональных показателей, подчиняющихся генетической программе развития, существуют факторы, обусловившие выявленные различия у детей однородной возрастной группы. Так, если длина тела в большей степени детерминирована генетическим фактором, то масса тела, напротив, в большей степени подвержена воздействию факторов среды обитания и преимущественно определяется количественным и качественным составом пищи, режимом питания, двигательной активностью, организацией физического воспитания [4]. При анализе физического развития учащихся I и II ступеней обучения установлено наличие дисгармоничного физического развития практически у каждого второго: у 58,15% учащихся начальной школы и у 53,95% учащихся базовой школы. При этом дисгармоничное физическое развитие чаще обусловлено избытком массы тела (ИМТ), нежели ее дефицитом (ДМТ): 34,54% и 19,41% ( $p < 0,001$ ), соответственно.

Физиометрические показатели, характеризующие физическое развитие, являются не только критериями для последующей комплексной оценки состояния здоровья, но и базой донозологической диагностики: сила сжатия кисти отражает тонус центральной нервной системы [8]. Сравнительный анализ результатов динамометрии учащихся начальной и базовой школы позволил отметить снижение количества школьников с кистевой силой «ниже нормы» по мере взросления, что особенно ярко выражено в когорте девочек (с 53,25% на I ступени обучения до 28,69% на II ступени,  $p < 0,05$ ). При этом обращает на себя внимание то, что в базовой школе число мальчиков с недостаточной мышечной силой в 1,5 раза больше, чем девочек с низкими результатами динамометрии.

При изучении здоровья школьников важнейшее значение имеет состояние ССС, поскольку ее функциональный уровень является индикатором адапционно-приспособительных реакций организма к действию факторов среды обитания [5]. Анализ параметров КЭК свидетельствует о развитии утомления ССС практически у всех учащихся: средние значения показателя колеблются в пределах 3330–3960. При этом статистически достоверных гендерных различий установлено не было.

Определить потенциальную способность организма ребенка адаптироваться к учебному режиму школы и физическим нагрузкам, направленность изменения здоровья и физической тренированности при динамическом наблюдении позволяет оценка адапционного потенциала, интегрально отражающего функциональное состояние организма [9]. Установлено, что обучение сопровождается ухудшением АП детей. Так, если в начальной школе численность учащихся с неудовлетворительной адаптацией и срывом адаптации составила 30,40%, то в базовой школе (5-9 классы) – 44,67%.

**Заключение.** Полученные данные свидетельствуют об ухудшении состояния здоровья учащихся с увеличением ступени обучения: формирование хронической патологии, нарушение процессов роста и развития, адапционно-приспособительных механизмов. Таким образом, результаты работы обуславливают необходимость поиска причинно-следственных связей с целью разработки и внедрения профилактических мероприятий, направленных на укрепление состояния здоровья детей и подростков в данном учреждении образования.

#### **Литература**

1. Порецкова, Г.Ю. Профилактика и раннее выявление нарушений развития и состояния здоровья школьников: комплексный медико-психолого-педагогический подход / Г.Ю. Порецкова, Д.В. Печуров, Л.И. Фишман // Профилактика школьнообусловленной патологии – реальный путь улучшения состояния здоровья детского населения. – Самара, 2014, ООО ПК «ДСМ». – С. 177-179.
2. О санитарно-эпидемиологической обстановке в Республике Беларусь в 2014 году: гос. доклад. – Минск, 2015. – 174 с.
3. Гигиена детей и подростков: учебник / под ред. проф. В.Р. Кучмы. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 480 с.
4. Кучма, В.Р. Полисистемный саногенетический мониторинг в гигиене детей и подростков / В. Р. Кучма [и др.] // Донозология-5: экологические и медицинские проблемы возникновения донозологических и патологических состояний в условиях мегаполиса: материалы I Межд. науч. конф. – СПб, 2005. – С. 113-114.
4. Гигиена детей и подростков: руководство к практическим занятиям: учебное пособие / под ред. проф. В.Р. Кучмы. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 560 с.
5. Антропова, М.В. Здоровье и функциональное состояние сердечно-сосудистой системы школьников, завершивших начальное обучение / М.В. Антропова [и др.] // Школа здоровья. – 2000. – № 3. – С. 16–21.
6. Кучма, В.Р. Гигиенические проблемы жизни детей в мегаполисе / В.Р. Кучма // Экологические и медицинские проблемы возникновения донозологических и патологических состояний в условиях мегаполисов: материалы первой Междунар. науч. конф., Санкт-Петербург, 9–10 июня 2005г. / под ред. М.П. Захарченко, А.А. Редько. – СПб., 2005. – С. 27–28.
7. Баранов, А.А. Новые возможности профилактической медицины в решении проблем здоровья детей и подростков. Комплексная программа научных исследований



«Профилактика наиболее распространенных болезней детей и подростков на 2005–2009 гг.» / А.А. Баранов [и др.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 120 с.

8. Физиология роста и развития детей и подростков (теоретические и клинические вопросы): практ. рук-во / под ред. А.А. Баранова, Л.А. Щеплягиной. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 432 с.

9. Савилов, Е.Д. Состояние адаптации как показатель здоровья / Е.Д. Савилов, С.А. Выборов // Гигиена и санитария. – М.: Медицина, 2006. – №3 – С. 7–8.

## THE MONITORING OF THE CHILDREN'S AND ADOLESCENTS' HEALTH IN CONDITIONS OF EDUCATIONAL INSTITUTIONS

**Tananko E.M.**

*Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus*

**Summary.** The health of schoolchildren at all levels of education in the elementary, middle and high schools was examined. The most indicators of the adolescents' health were worse than the same indicators of the children in the elementary school. The amount of chronic diseases increased during the school time. Additionally, the adaptation possibilities of the adolescents are worse than of the children. Thus, these conditions were deteriorated possibly owing to the children's lifestyle and risk factors that exist in the school. Thus, we need to create preventive measures for saving and improving the health conditions of children and adolescents.

**Keywords:** schoolchildren, state of health, adaptation possibility.

Поступила 27.09.2016

## КАТАМНЕЗ И ОСОБЕННОСТИ РЕАБИЛИТАЦИИ МАЛОВЕСНЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ БЛД

**Чехович Г.И., Аубакирова Б.С.**

*АО «Медицинский Университет Астана», г. Астана, Казахстан*

**Резюме.** В ходе исследования изучали катамнез маловесных новорожденных с хронической формой бронхолегочной дисплазии (БЛД), а также возможности реабилитации таких детей в амбулаторных условиях.

Выявлено, что катамнез БЛД у маловесных детей клинически сопровождался стойким бронхообструктивным синдромом, апноэ или их комбинацией и в 88 % случаев представлен новой формой. Окончательный диагноз БЛД чаще устанавливался при повторной госпитализации. При этом у трети детей после лечения сохранялась кислородозависимость и риск инвалидизации, что определяло необходимость своевременной комплексной реабилитации.

**Ключевые слова:** бронхолегочная дисплазия, очень малая масса тела (ОММТ), чрезвычайно малая масса тела (ЧММТ), катамнез, реабилитация.

**Введение.** Бронхолегочная дисплазия – это полиэтиологическое хроническое заболевание морфологически незрелых легких, развивающееся у новорожденных, главным образом глубоко недоношенных детей, в результате интенсивной терапии респираторного дистресс-синдрома и/или пневмонии. Протекает стадийно, с преимущественным поражением бронхиол и паренхимы легких, 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.

Синонимом «БЛД» является «хроническое заболвание легких (ХЗЛ) недоношенных/новорожденных». Вместе с тем, использование именно термина «БЛД» рекомендуется экспертами Европейского респираторного общества и Американского торакального общества как наиболее подходящее для описания неонатального легочного процесса по сравнению с термином «ХЗЛ новорожденных» [1].

Данные о частоте БЛД значительно отличаются в разных странах мира и в разных перинатальных центрах. На показатель заболеваемости влияют используемые критерии постановки диагноза, исследуемая популяция, уровень технического оснащения и интенсивность работы стационара. В среднем БЛД на современном этапе развивается у 30% новорожденных детей, нуждавшихся в ИВЛ. При этом по данным немецких неонатологов в группе из 8059 недоношенных новорожденных с гестационным возрастом менее 32 недель частота БЛД составила 29% [3]. В Японии у 28-33% из 2145 детей с ОММТ развилась БЛД [4], в Финляндии из 211 новорожденных с ЧММТ – у 39% [5]. В Великобритании заболевание регистрировалось у 30% детей с ОММТ и у 50% детей с ЧММТ. В США ежегодно рождается приблизительно 60 000 младенцев с массой тела менее 1500 грамм, БЛД развивается примерно у 20% из них.

С переходом здравоохранения на рекомендованные ВОЗ критерии живорождения, регламентирующие регистрацию новорожденных с массой тела от 500 г и выше, а также с увеличением выживаемости и улучшением выхаживания детей, родившихся с ОММТ и ЧММТ, бронхолегочная дисплазия встречается все чаще в педиатрической практике. Однако инвалидизация пациентов, наличие у них коморбидных заболеваний, переход в ближайшее десятилетие детей с БЛД в анамнезе в терапевтическую амбулаторную сеть, недостаточная осведомленность о данном заболевании широкого круга педиатров, нередкость ошибок в диагностике и тактике ведения пациентов, отсутствие своевременной реабилитации – все это придает проблеме БЛД не только большую медицинскую, но и социальную значимость [2].

*Целью исследования* было изучение в катамнезе состояния здоровья маловесных новорожденных с БЛД, а также определение возможностей реабилитации таких младенцев в амбулаторных условиях. Для достижения этой цели нами были поставлены задачи:

1. Выявить клиническую значимость и частоту классической и новой форм БЛД у детей;
2. Выявить клинические особенности течения БЛД у маловесных детей в катамнезе;
3. Установить риски инвалидизации для младенцев с БЛД и возможность медицинской реабилитации.

**Материалы и методы исследования.** Проведен ретроспективный анализ историй болезни новорожденных детей, получавших лечение на базе ГДБ №1 г. Астана в 2014–2015 гг. В группу исследования вошло 9 младенцев. Статистическую обработку полученных материалов проводили с помощью непараметрических методов статистики.

**Результаты исследования и обсуждение.** Дети исследованной группы родились в сроке гестации от 23 до 32 недель, средний показатель гестационного возраста при этом был равен 27 неделям. Вместе с тем, 66,67% младенцев были рождены в сроке 23–28 недель. Данный период внутриутробного развития относится не только к перинатальному (фетальному) периоду развития плода, но и к периоду нестойкого метилтрансферазного синтеза сурфактанта [6].

Масса тела при рождении составляла в среднем  $995,32 \pm 89,23$  грамм ( $600,0 - 1480,0$  грамм). 33% детей родились с ОММТ и 67% – с ЧММТ. Мальчиков было 89%, девочек 11%.

У всех матерей младенцев обследованной группы был выявлен осложненный антенатальный анамнез. Чаще всего регистрировались нарушение маточно-плацентарно-плодового кровотока (17%), анемия средней и тяжелой степени (17%), преэклампсия (17%). Также антенатально у рожениц отмечались пиелонефрит (15%), генитальные инфекции (14%), аутоиммунный тиреоидит (10%) и истмико-цервикальная недостаточность (10%). При этом антенатальную профилактику РДС получил только один ребенок.

Состояние при рождении у всех детей оценивалось как тяжелое и крайне тяжелое за счет дыхательной недостаточности 2-3 ст. (СДР 3–4 ст, врожденная пневмония), неврологической симптоматики (синдром угнетения, судорожный синдром), недоношенности, что потребовало проведения реанимационных мероприятий и ИВЛ в принудительном режиме. При этом 88% исследуемых новорожденных получили заместительную терапию сурфактантом при рождении.

При поступлении в городскую детскую больницу возраст младенцев составлял от 25 дней до 10 мес 04 дней. Средний показатель возраста составил 4 месяца, или 125 дней жизни, или 39–44 недели гестации постконцептуально.

У 78% детей при поступлении в ГДБ №1 был установлен диагноз: внебольничная пневмония тяжелой степени. Из них 2 случая с аспирационным синдромом. В 22% случаев основной диагноз при поступлении: бронхолегочная дисплазия (установленная в перинатальном центре), сопутствующий диагноз: внебольничная пневмония тяжелой степени. При анализе сроков постановки диагноза БЛД на фоне или под маской пневмонии выявлено, что он устанавливался в среднем на 12–13 день госпитализации.

Сопутствующим заболеванием в 100 % случаев было перинатальное поражение ЦНС, в 44% ВПС, ОАП, у 67% детей выявлена анемия, у 56% – ретинопатия, у 67% – постгипоксическая кардиопатия. В 11% случаев – группа риска по ДЦП, задержке физического развития.

Клиническая картина БЛД у обследованных новорожденных в катанезе характеризовалась такими симптомами, как бронхообструктивный синдром (БОС) – 44% детей, апноэ – 22 % детей и сочетание БОС+апноэ – 33% младенцев. Средние показатели кислотно-основного состояния при поступлении были:  $pCO_2$   $54,31 \pm 11,23$  мм.рт.ст.,  $pO_2$   $49,55 \pm 12,34$  мм.рт.ст., pH 7,26. При выписке:  $pCO_2$   $41,17 \pm 10,11$  мм.рт.ст.,  $pO_2$   $50,82 \pm 12,46$  мм.рт.ст., pH 7,38.

Все дети в процессе лечения получали комплексную специфическую терапию с момента постановки диагноза.

Положительная динамика на фоне общего лечения в среднем отмечалась на 11 день госпитализации (улучшение клинико-аускультативной картины, уменьшение тяжести ДН, положительная динамика массы тела). Более позднее улучшение состояния (на 17-18 день госпитализации) отмечалось у младенцев с ВПС. Длительность госпитализации в исследуемой группе была от 16 до 110 суток и в среднем составила  $37,15 \pm 11,32$  суток. Отмечена также прямая корреляция между улучшением состояния и массой тела ребенка. Так, явное улучшение состояния отмечалось при средней массе  $3391,45 \pm 887,12$  грамм.

Длительность кислородотерапии составила 8-39 суток. Более длительная кислородозависимость отмечалась у детей с ОАП, ВПС, гипоксически-геморрагическим поражением ЦНС. При этом у 33% детей при выписке из стационара отмечалась полная кислородозависимость, дети были выписаны с кислородными компрессорами.

В Казахстане с 2015 года в соответствии с международными рекомендациями [7-10] внедряются методы реабилитации младенцев с БЛД, которые включают:

1. Профилактика RSV-инфекции (протокол №18 МЗ РК от 30 ноября 2015 года) Для пассивной иммунопрофилактики RSV-инфекции у детей с БЛД используется паливизумаб.

2. Вакцинация (протокол №18 МЗ РК от 30 ноября 2015 года). Детям с БЛД рекомендуется выполнение вакцинации в полном объеме. Важна вакцинация противопневмококковой вакциной.

3. Длительная кислородотерапия и дыхательная гимнастика.

Дети с тяжелой БЛД, осложненной развитием хронической дыхательной недостаточности (ХДН) II степени ( $\text{SaO}_2$  75–89%,  $\text{PaO}_2 \geq 40-59$  мм.рт.ст.), тяжелой легочной гипертензией, нуждаются в домашней кислородотерапии (не менее 15 ч/сут) под контролем пульсоксиметрии. Кислород требует четкого соблюдения правил дозирования. При использовании назальных канюль большинству пациентов с БЛД достаточно потока кислорода 1–2 л/мин. Для проведения длительной кислородотерапии в домашних условиях необходимы автономные и портативные источники кислорода. Эффекты домашней кислородотерапии у детей с БЛД включают в себя улучшение роста и репарации легких, качества жизни; уменьшение степени легочной гипертензии, правожелудочковой сердечной недостаточности, одышки; профилактику развития легочного сердца и внезапной младенческой смерти.

4. Медико-социальная экспертиза. До 4–6% детей с БЛД нуждаются в оформлении инвалидности. Это пациенты с тяжелой БЛД, сопровождающейся ХДН II степени и гипоксемией. Инвалидность в связи с БЛД может быть установлена детям до достижения трехлетнего возраста, после трех лет инвалидность может быть установлена в связи с неблагоприятным исходом БЛД или альтернативным заболеванием.

#### **Выводы:**

1. Клиническое течение бронхолегочной дисплазии у маловесных новорожденных при катamnестическом наблюдении сопровождалось стойким бронхообструктивным синдромом у более 70% пациентов, апноэ или их комбинацией.

2. Основными факторами риска развития БЛД являлись: недоношенность (23–28 недель), мужской пол (89%), СДР 3–4 ст, врожденная пневмония, ОАП, ВПС.

3. Клиническое течение БЛД в 88 % характеризовалось новой формой.

4. Окончательный диагноз БЛД чаще устанавливается на 4 стадии болезни и в 78 % случаев – при повторной госпитализации.

5. У каждого третьего ребенка сохранялась кислородозависимость при выписке и все они имели ВПС, ОАП.

6. Показатели КОС крови подтверждали наличие у детей с БЛД хронической гипоксемии, что нередко требовало кислородотерапии в домашних условиях.

7. Для снижения показателей инвалидизации маловесных детей с БЛД необходимо своевременно определять показания к комплексной реабилитации.

### **Литература**

1. Allen, J. American Thoracic Society. Statement on the care of the child with chronic lung disease of infancy and childhood // J. Allen, R. Zwerdling, Am. J. Respir. Crit. / Care Med.– 2003.

2. Walsh, M. Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates // M. Walsh., Q.Yao, P.Gettner / Pediatrics.– 2004.

3. Thomas W., Speer C.O. Universitäts-Kinderklinik Würzburg. Bronchopulmonale Dysplasie Frühgeborener Epidemiologie, Pathogenese und Therapie. Monatsschrift Kinderheilkd. 2005.

4. Kusuda S. Morbidity and mortality of infants with very low birth weight in Japan: center variation. Pediatrics. 2006.

5. Tommiska V., Heinonen K., Kero P., et al. A national two year follow up study of extremely low birthweight infant Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed 2003.

6. Bancalari E., Claure N., Sosenko I.R.S. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. Semin. Neonatol. 2003.

7. Таточенко, В.К. Вакцинация недоношенных детей. Вакцинопрофилактика при нарушении здоровья. Под ред. Б.Ф. Семенова, А.А. Баранова / В.К.Таточенко.– 2001.

8. Рулева, А.А. Опыт применения пневмококковой конъюгированной 7-валентной вакцины в ряде регионов России / А.А.Рулева, С.М.Харит, Н.Ф.Снегова и др.// Вопр. соврем. педиатрии. – 2010.

9. Овсянников, Д.Ю. Система оказания медицинской помощи детям, страдающим бронхолегочной дисплазией. Руководство для практикующих врачей / Д.Ю.Овсянникова.- М.:МДВ.– 2010.

## **CATAMNESIS AND PECULIAR ISSUES IN REHABILITATION OF LBW NEWBORNS WITH A CHRONIC FORM OF THE BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA (BPD)**

**Chekhovich G.I., Aubakirova B.S.**

*AS «Medical University Astana» Astana, Kazakhstan*

**Summary.** This work is aimed at studying of the health catamnesis of LBW newborns of post-conceptual age with BPD and possibilities of rehabilitation of such babies on an ambulatory basis. It was identified that BLD catamnesis of LBW newborns is accompanied by clinically resistant broncho-obstructive syndrome, apnoea

or both, and is represented by a new form of BPD in 88% of cases. The definitive diagnosis of BPD is usually established during rehospitalization of newborns. A third of the newborns remain oxygen dependent for a prolonged period, increasing the risk of disability, which determines the need for timely complex rehabilitation for the newborns to recover.

**Keywords:** bronchopulmonary dysplasia, LBW newborns (very little, extreme little weight), catamnesis, rehabilitation.

Поступила 08.09.2016

## ПОЗДНЯЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ. НЕОБХОДИМОСТЬ ПРОФИЛАКТИКИ

**Якимович Н.И., Рамизовская Е.А.**

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

**Резюме.** Приведены результаты анализа историй болезни детей, перенесших позднюю геморрагическую болезнь (ГрБН) с оценкой влияния различных факторов риска на течение заболевания, а также приведены клинические случаи.

**Ключевые слова:** поздняя геморрагическая болезнь, витамин К, викасол.

**Введение.** Под геморрагической болезнью новорожденных понимают проявления транзиторной кровоточивости у новорожденных детей вследствие дефицита витамина К.

В МКБ-10 заболевание регистрируется в рубрике P54: геморрагическая болезнь плода и новорожденного. Недостаточность витамина К у новорожденного.

Клинически выделяют 3 формы ГрБН: раннюю (в первые 24 ч жизни), классическую (на 2–5 дни жизни), позднюю (со 2–4 нед. и в течение 1-го года жизни, чаще – до 6 мес.).

По данным различных авторов, частота составляет от 0,25–0,5% до 1–3%, а в странах, где введено в практику профилактическое парентеральное введение витамина К – менее 0,01% [4]. Частота поздней ГрБН – от 4 до 10 на 10 тысяч новорожденных.

Существует несколько форм витамина К. Витамин К<sub>1</sub> (филлохинон) находится в растениях (шпинат, цветная капуста, плоды шиповника, хвоя, кабачки, листья каштана), его синтетическим аналогом является фитоменадион (конакион, мефитон). Витамин К<sub>2</sub> синтезируется кишечной микрофлорой (*B. fragilis*, некоторыми штаммами кишечной палочки и бифидобактерий). Лактобактерии витамин К не синтезируют. Синтетического аналога нет. Используется синтетический витамин К<sub>3</sub> – Викасол, который является менее эффективным препаратом, чем филлохинон (витамин К1). В женском молоке содержание витамина К низкое и составляет 0,2-0,3 мкг/100 мл.

Витамин К необходим для активирования процесса  $\gamma$ -карбоксилирования остатков глютаминовой кислоты в протромбине (II фактор) проконвертине (VII фактор), антигемофильном глобулине В (IX фактор) и факторе Стюарта-Прауэра

(X) – (т.н. «протромбиновый комплекс»), а также в системе протеинов С и S плазмы и остеокальцине.

Суточная потребность у новорожденных детей составляет 2 мкг/кг (рекомендуемая – 5–7), у грудных – 15–25 мкг.

В клинической практике принято выделять две группы детей с геморрагическими расстройствами в периоде новорожденности: 1) клинически здоровые (без соматических заболеваний), у которых расстройство гемостаза – ведущее отклонение от нормы (первичное); 2) пациенты, у которых кровоточивость развивается на фоне ведущей патологии в период родов или после рождения (вторичное нарушение гемостаза).

ГрБН может проявляться у практически здоровых детей, находящихся на грудном вскармливании, при нерациональном питании кормящей матери и наличии у нее К-гиповитаминоза. Умеренное снижение «протромбинового комплекса», обнаружение PIVKA-II (белок, индуцированный отсутствием витамина K-protein induced by vitamin K absence) у здоровых новорожденных ко 2–3 дню жизни, можно объяснить транзиторным дефицитом витамина К вследствие его недостаточного трансплацентарного транспорта к плоду и низкой степени колонизации кишечника новорожденного бактериальной флорой, низкими значениями протеинов С и S и т.д. При профилактическом назначении витамина К (внутримышечное введение доношенным 1мг/кг, недоношенным 0,5мг/кг) эти показатели нормализуются к 5–7 дню жизни. Детям с желтухой, недоношенным, получающим антибиотики, рекомендовано в профилактических целях разовое в/м введение витамина К каждые 5–7 дней.

Но значительно чаще причиной поздней ГрБН является вторичный дефицит витамина К, обусловленный патологическими состояниями и заболеваниями ребенка. Вторичными причинами, способствующими развитию дефицита витамина К, являются: длительная диарея, муковисцидоз, целиакия, атрезия желчных ходов, гепатит, дефицит  $\alpha$ 1-антитрипсина и другие заболевания с синдромом мальабсорбции, продолжительная антибиотикотерапия, приводящая к дисбиозу кишечника, пролонгированное применение у детей противосудорожных препаратов, длительное парентеральное питание ребенка.

Известно, что одной из причин развития внутричерепных кровоизлияний у детей первых месяцев жизни является поздняя геморрагическая болезнь новорожденного. Предвидеть развитие позднего дебюта невозможно, поэтому профилактика ГрБН чрезвычайно важна [1]. Ученые полагают, что еженедельный приём внутрь 1 мг витамина К всеми детьми, находящимися на естественном вскармливании, станет эффективным способом профилактики поздней ГрБН [2].

С 1961 года профилактика геморрагической болезни новорождённых обязательна в Соединенных Штатах Америки и других странах (Израиль, Германия, Великобритания, Япония). Вследствие этого частота поздней ГрБН (4–8 нед.) в развитых странах составляет 1,5–3,3 на 100000 новорожденных. В странах, где профилактика не проводится, например, Индия (роды на дому до 60%), Вьетнам частота ГрБН составляет 130–150 случаев на 100000 новорождённых [3, 4-7].

*Цель исследования:* проанализировать факторы риска развития поздней геморрагической болезни новорожденных, определить способы профилактики и лечения данной патологии.

Задачи:

1. Изучить истории болезни детей с поздней геморрагической болезнью, находившихся на лечении в ДИКБ г. Минска.
2. Проанализировать факторы риска поздней геморрагической болезни и причины тяжелых осложнений.

**Материалы и методы исследования.** Проведён ретроспективный анализ 15 историй болезни детей, поступивших для лечения в УЗ «ГДИКБ г. Минска» в 2009–2015 гг. Проанализированы результаты лабораторных данных, лечение ГрБН, а также жалобы и симптомадика при данной патологии.

**Результаты исследования и обсуждение.** Средний возраст детей, перенесших позднюю геморрагическую болезнь, составил 1 месяц 6 дней. Были выявлены наиболее часто встречающиеся факторы риска развития данной патологии: осложнения течения беременности (75%), осложнения родов (50%), антибактериальная терапия (25%). 66,6% детей были на грудном вскармливании, остальные находились на искусственном или смешанном вскармливании.

Среди жалоб, предшествовавших появлению геморагий или кровотечений, наиболее часто были отмечены: срыгивание (66,6%), беспокойство ребенка (50%), изменения частоты и характера стула (50%), бледность (50%), наличие субфебрильной температуры (25%). При поступлении были выставлены предварительные диагнозы: поздняя геморрагическая болезнь (50%), острая кишечная инфекция (33,3%), судорожный синдром (16,7%), геморрагический синдром (16,7%).

Локализация кровоизлияний в день поступления: слизистая полости рта (33,3%), область ягодиц и половых органов (33,3%), кровотечения из мест инъекций (33,3%), а также петехиальные высыпания на коже предплечья (16,7%), подмышечной области (16,7%). Анализ лабораторных исследований выявил следующие изменения: снижение уровня гемоглобина у всех детей, эритропения (83,3%), лейкоцитоз (83,3%), гипербилирубинемия (83,3%), снижение уровня общего белка (50%), протромбинового индекса (87,6%), увеличение показателей АЛТ, АСТ (33,3%), СОЭ (33,3%), повышение АЧТВ (16,7%), протромбинового времени (95%), международного нормализованного отношения (78%). При анализе проведенного лечения было установлено, что всем детям вводился викасол в разовой дозе 0,3 мл 1% раствора (внутривенно). Гемотрансфузия проведена 83,3%, антибиотикотерапия 50%, гормональная терапия 33,3% детей. Проведена коррекция дегидратации, метаболических нарушений, изменений кислотно-основного состояния и других патологических изменений в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии.

Приводим описание 2-х клинических случаев развития тяжелых осложнений поздней ГрБН.

Из анамнеза №1 – возраст ребёнка 1 месяц 28 дней, факторы риска: недоношенность (37 недель), неполноценное питание матери во время беременности (вегетарианство), прием антибиотика (амоксциллин), у отца ребёнка синдром Жильбера. Длительное кровотечение из пальца после взятия анализа крови. Младенец находился на грудном вскармливании. Латентный период до появления кровоизлияний составил 2 дня: отмечались бледность, сонливость, слюнотечение у ребёнка. За 1 день до госпитализации появилась многократная рвота с прожилками крови. Ребёнок доставлен скорой медицинской помощью в ДИКБ г. Минска с диагнозом: геморрагический синдром. При



поступлении состояние ребёнка было тяжёлым вследствие геморрагического синдрома, гипербилирубинемии, судорожного синдрома. Отмечалась повторная рвота с сукровичным отделяемым, а также кровотечение из места взятия крови. При анализе лабораторных данных при поступлении были выявлены следующие нарушения: снижение уровня гемоглобина (90 г/л) эритроцитов ( $3,3 \times 10^{12}/л$ ) в общем анализе крови. В биохимическом анализе крови отмечено снижение уровня общего белка (49 г/л), повышение уровня общего билирубина (92,5 мкмоль/л), повышение показателей АЛТ (46) и АСТ (68). В коагулограмме: АЧТВ 70 с, ПВ-200 с, МНО-0,5. По данным других исследований: УЗИ головного мозга – внутричерепное кровоизлияние; КТ головного мозга – картина левосторонней внутримозговой гематомы височной доли, субарахноидального кровоизлияния в проекции левой височно-теменной области. УЗИ органов брюшной полости: умеренная гепатомегалия, диффузные изменения в паренхиме печени, расширение печеночных вен. Особенность развития желчного пузыря, признаки начальных проявлений холелитиаза («мягкий» конкремент в области шейки желчного пузыря). Незначительное расширение холедоха. Признаки отека клетчатки печени. Признаки кровоизлияния в правый надпочечник. На фоне проведённого лечения геморрагический синдром купировался. Через 3 недели ребенок был выписан из стационара.

В случае №2 возраст ребёнка составил 1 месяц 5 дней. Среди факторов риска отмечены осложнения течения беременности (угроза прерывания в 9 недель, кольпит, анемия), родоразрешение путём кесарева сечения. Ребёнок находился на грудном вскармливании. Латентный период составил 3 дня. Жалобы до поступления в стационар: частые срыгивания, жидкий стул. При поступлении состояние ребёнка было тяжёлым за счет дегидратации на фоне многократной рвоты, синдрома угнетения ЦНС (вялость, большой родничок напряжён, расходящееся косоглазие, на осмотр и манипуляции реагирует стоном). По данным лабораторных исследований выявлено снижение уровня гемоглобина и эритроцитов (76 г/л;  $2,2 \times 10^{12}/л$ , соответственно), в биохимическом анализе крови снижение уровня общего белка до 43,9 г/л, повышение уровня общего билирубина до 41,3 мкмоль/л, прямого билирубина до 29,4 мкмоль/л. Исследовано коагуляционное звено гемостаза (плазма не сворачивается). По данным других методов исследования: УЗИ головного мозга – внутричерепное кровоизлияние; рентгенография органов грудной клетки: двусторонняя очаговая пневмония, двусторонний гидроторакс; КТ головного мозга: признаки внутримозговой гематомы в левом полушарии головного мозга, признаки внутримозгового кровоизлияния. ЭЭГ: достоверных признаков электрической активности мозга не выявлено. Несмотря на проводимое лечение, состояние ребенка в динамике ухудшалось за счёт прогрессирования синдрома полиорганной недостаточности, в большей степени, сердечно-сосудистой. Проведенные в полном объёме реанимационные мероприятия эффекта не имели.

#### **Выводы:**

1. Проведение профилактики ГрБН является наиболее значимой мерой предотвращения тяжелых осложнений поздней геморрагической болезни.

2. Средний возраст детей, у которых диагностирована поздняя ГрБН, составил 1 месяц 6 дней.

3. Факторы риска: осложненное течение беременности и родов (кесарево сечение и т.д.), антибактериальная терапия, дисбиоз и транзиторный холестаза.

4. Представленные клинические случаи свидетельствуют о необходимости настороженности врача-педиатра к любым, даже самым минимальным, геморрагическим проявлениям, особенно у детей раннего возраста.

5. Необходимо обследовать (система гемостаза) детей из группы риска с целью своевременной диагностики и коррекции геморрагических состояний.

#### **Литература**

1. Лобанов, А.И. Геморрагическая болезнь новорожденных с поздним дебютом/ А.И. Лобанов, О.Г. Лобанова // Вопросы современной педиатрии. М., – 2011. – №1. – С. 167-171.

2. Luchtman-Jones L., Schwartz A.L., Wilson D.B The blood and hematopoietic system. In: Fanaroff A.A., Martin R.J eds Neonatal-Perinatal Medicine-Diseases of the Fetus and Infant. Vol. 2. 8<sup>th</sup> ed. St. Louis, Mo: Mosby,2006. P. 1287-1356.

3. Shearer, M.J. Vitamin K– metabolism and nutriture. BloodRevs. 1992;6: 92-104.

4. Шабалов, Н.П. Детские болезни: учебник. 5-е изд. В 2-х томах. Т. 2. – СПб: Питер, 2002. -736 с. – (Серия «Национальная медицинская библиотека»).

5. Pooni A. P., Singh D., Singh H., Jain B. K. Clinical profile of late hemorrhagic disease of the new-born in Punjab, India. Journal of Tropical Pediatrics 2002; 48: 312-313.

6. Danielsson N., Hoa D .P., Thang N. V., Vos T, P. M. Loughnan. Intracranial haemorrhage due to late onset vitamin K deficiency bleeding in Hanoi province, Vietnam. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2004; 89.

7. American Academy of Pediatrics.Vitamin K Ad Hoc Task Force.Controversies concerning vitamin K and the newborn.Pediatrics 1993; 91:1001-3.

### **LATE HEMORRHAGIC DISEASE OF THE NEWBORN. THE NEED OF PREVENTION**

**Iakimovich N.I., Ramizovskaia A.A.**

*Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus*

**Summary.** The results of the analysis of case histories of children who had late hemorrhagic disease with an estimate of the impact of various risk factors for the disease, and also provides a comparison of two clinical cases.

**Keywords:** late hemorrhagic disease, vitamin K, vicasol.

Поступила 15.09.2016

## МОЗАИЦИЗМ ПО ТРИСОМИИ 18 ХРОМОСОМЫ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ В ПЕРВОМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

**Головатая Е.И., Прибушения О.В., Савенко Л.А.**

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

**Резюме.** Представлены наблюдения 7 случаев пренатальной диагностики трисомии 18 в первом триместре беременности с дискордантностью кариотипов при использовании двух методов исследования: полупрямого и длительного культивирования ворсин хориона. При анализе клеток трофобласта возможно получение как ложноотрицательного, так и ложноположительного результата. Рассматриваются разные варианты мозаицизма. При принятии решения о тактике ведения беременности следует учитывать кариотипы клеток трофобласта и мезенхимальной стромы ворсин, а также данные ультразвукового исследования.

**Ключевые слова:** трисомия 18, мозаицизм, ворсины хориона.

**Введение.** Синдром Эдвардса (СЭ) (трисомия 18) – вторая наиболее встречаемая аутосомная трисомия, частота которой составляет 1:5000–8000 новорожденных [1, 2].

СЭ – комплекс множественных врожденных пороков развития (МВПР), характеризующийся аномалиями черепа и лица. Характерно флексорное положение кистей, более резко выраженное приведение 2 и 4 пальцев, которые согнуты только в первом межфаланговом суставе, тогда как при синдроме Патау пальцы согнуты во всех суставах. Иногда при СЭ встречается аплазия больших пальцев кистей и аплазия лучевых костей. Расщелины губы и неба, как правило, односторонние и встречаются в 5% случаев. У 90% плодов и новорожденных наблюдаются врожденные пороки сердца ВПС (ДМЖП). Среди пороков центральной нервной системы характерны гипоплазии мозжечка и мозолистого тела. Спинномозговая грыжа описана в 5% случаев. В группе пороков желудочно-кишечного тракта чаще наблюдаются (50%) атрезия пищевода, дивертикул Меккеля, незавершенный поворот кишечника; среди ВПР мочевыводящей системы – подковообразная почка [1-3].

СЭ относится к группе летальных состояний, что делает актуальной его пренатальную диагностику. Во втором триместре пренатальная диагностика СЭ осуществляется при рутинном ультразвуковом исследовании (УЗИ) беременных на основании визуализации комплекса характерных ВПР и последующего кариотипирования клеток амниотической жидкости. В 1-ом триместре СЭ может быть заподозрен на основании таких структурных аномалий, как омфалоцеле, лучевая косорокуость. Пренатальная диагностика в группах высокого риска может быть проведена с помощью цитогенетического анализа по клеткам биоптата ворсин хориона [1-3].

Существуют два основных метода цитогенетического исследования клеток ворсин хориона: прямой (полупрямой) и длительное культивирование. Объектами исследования служат различные клетки ворсин: при прямом методе – клетки трофобласта, при длительном культивировании – клетки мезенхимальной стромы ворсин. Однако в ряде случаев при цитогенетическом исследовании клеток ворсин хориона возникают сложности в связи с дискордантностью кариотипов полученных разными методами. В литературе есть данные как о ложноположительных, так и о ложноотрицательных результатах кариотипирования, что относится к проявлениям мозаицизма.

Мы представляем 7 случаев пренатальной диагностики СЭ в 1-м триместре с дискордантными кариотипами, установленными с помощью полупрямого метода исследования и длительного культивирования.

**Материалы и методы исследования.** Все случая СЭ были заподозрены при безвыборочном ультразвуковом обследовании беременных, проводимом в г. Минске с 1996 г по 2016 г. УЗИ выполнялось в сроке 10–13 недель на сканере Siemens (Sonoline Versa Plus) с использованием трансабдоминального конвексного (4 МГц) и трансвагинального (6,5 и 7 МГц) датчиков и VOLUSON 730 с использованием трансабдоминального конвексного датчика 5 МГц и трансцервикального датчика 7 МГц. Помимо выявления анатомических дефектов измеряли толщину воротникового пространства (ТВП, NT). Для определения кариотипа плода производилась биопсия ворсин хориона (БВХ) в 11–12 недель беременности. Инвазивные пренатальные процедуры выполнялись при УЗИ контроле в режиме реального времени с использованием УЗ аппарата Medison 8800 с трансабдоминальным конвексным датчиком 5 МГц. Все процедуры БВХ и амниоцентеза проводились трансабдоминальным доступом методом «свободной» руки. Для забора материала использовались спинальные иглы типа YALE с атравматическим срезом Qinke диаметром 20 и 19 G, длиной 9 см.

Цитогенетические и биохимические анализы выполнялись генетической лабораторией ГУ РНПЦ «Мать и дитя». Биохимические лабораторные исследования проводились на аппарате Victor 3 с использованием диагностических наборов той же фирмы. Цитогенетические исследования осуществлялись стандартной методикой GTG-banding двумя методами: полупрямым и с помощью длительного культивирования. При получении неоднозначного результата по клеткам биоптата ворсин хориона производилось кариотипирование клеток амниотической жидкости во втором триместре беременности.

После прерывания беременности плоды были направлены на морфологическое исследование. При определении возраста плода учитывали срок гестации. Срезы парафиновых блоков окрашивали гематоксилином и эозином.

**Результаты исследования и обсуждение.** Из 4209 образцов БВХ, проанализированных двумя методами, трисомия 18 была выявлена 110 раз в полной форме. Кроме этого, в 7 случаях установлен мозаицизм, что составляет 5,98% от всех случаев трисомии 18. Показания для цитогенетической диагностики и результаты кариотипирования клеток БВХ в первом триместре беременности приведены в таблице.

Из 7 случаев в 4 наблюдалась абсолютная дискордантность кариотипов, полученных по клеткам трофобласта и мезенхимальной стромы ворсин. В трех анализах трисомия 18 выявлена только в клетках длительной культуры (наблюдения 5–7), пороки развития, выявленные при УЗИ и патологоанатомическом вскрытии, подтвердили во всех случаях синдром Эдвардса. Таким образом, в этих случаях при анализе клеток трофобласта получен ложноотрицательный результат. Еще в одном образце трисомия 18 установлена в клетках трофобласта при нормальном кариотипе клеток мезенхимальной стромы ворсин (наблюдение 4). На УЗИ пороков развития плода выявлено не было, однако беременность была прервана в 1-м триместре, но патологоанатомическое вскрытие не проводилось. В данном случае невозможно сказать какой из полученных кариотипов соответствует кариотипу клеток и тканей плода.

Из трех случаев мозаичных форм трисомии 18 в клетках трофобласта патология подтвердилась в двух (наблюдения 2, 3), где аномальных клеток было более 60%, тогда как в случае с нормальным кариотипом у плода (наблюдение 1) – менее 25%. В связи с недостаточным количеством образцов с такой патологией невозможно сказать, с какой частотой она подтверждается у плода и есть ли зависимость с процентом мозаичных клеток, однако выявление такого кариотипа в клетках трофобласта требует проведения дальнейших исследований.

По данным литературы при цитогенетическом исследовании по клеткам ворсин хориона возможно получение как ложноположительного, так и ложноотрицательного результата по трисомии 18, но, как правило, по клеткам трофобласта [4–7].

По нашим данным частота ложноотрицательного результата по клеткам трофобласта составляет 2,6% от всех случаев трисомии 18 у плода, по данным Van Opstal et al., 2016 – 4,9% [5]. Разброс данных может объясняться различием групп исследования.

Кариотип клеток мезенхимальной стромы ворсин более надежно отражает кариотип клеток плода по сравнению с клетками трофобласта. Согласно данным литературы наличие полной трисомии либо нормальный кариотип в клетках мезенхимы, как правило, подтверждается у плода. Однако в 3-4% случаев выявляется мозаичный кариотип, что требует проведения дополнительных исследований (кариотипирование клеток амниотической жидкости), по результатам которых трисомия подтверждается только в половине случаев [6]. В нашем исследовании мозаичных кариотипов при анализе клеток мезенхимы выявлено не было, но в остальных случаях мозаицизма, как правило, подтверждался кариотип, полученный при исследовании клеток мезенхимальной стромы ворсин.

Таблица – Результаты кариотипирования клеток биоптата ворсин хориона при мозаицизме по трисомии 18.

№	Возраст беременной	Показания для кариотипирования	ТВП мм	Кариотип клеток		Исход беременности
				Трофобласт	Мезенхима	
1	21	Риск по синдрому Дауна 1:126		46,XY[10]/47,XY,+18[3]	46,XY	Роды
2	38	Дефекты нервной трубки (анэнцефалия, рахизиз)		47,XY,+18[7]/46,XY[7]	47,XY,+18	Прервана в 1 триместре
3	27	Омфалоцеле	6,5	47,XY,+18[9]/46,XY[6]	47,XY,+18	Прервана в 1 триместре
4	34	Риск по синдрому Дауна 1:3	2,8	47,XY,+18	46,XY	Прервана в 1 триместре
5	32	МВПР. ВПС: ДМЖП субаортальный перимембранный нерестриктивный; синдактилия 3, 4, 5 пальцев обеих верхних конечностей	4,5	46,XY	47,XY,+18	Прервана во 2 триместре
6	24	МВПР. Омфалоцеле, менингоцеле, лучевая косорокуость		46,XY	47,XY,+18	Прервана в 1 триместре
7	23	Риск по синдрому Дауна 1:1	5,8	46,XX	47,XX,+18	Прервана в 1 триместре

**Заключение.** Таким образом, при проведении диагностики СЭ в ранние сроки беременности, когда достоверный диагноз ставится путем исследования ворсин хориона, необходимо помнить о мозаицизме и возможности получения как ложноположительного, так и ложноотрицательного результата. Для решения вопроса о тактике ведения беременности в таких ситуациях особое значение имеет диагностика типичного комплекса МВПР при УЗИ. Современное оборудование и накопленный специалистами опыт позволяют диагностировать такую патологию уже в 11-12 недель беременности, о чем свидетельствуют представленные нами наблюдения.

## Літэратура

1. Gersen, S.L. The principles of clinical cytogenetics / S.L. Gersen, M.B. Kagle, eds. – 3rd ed. – Springer, 2013. – 569 p.
2. Gardner, R.J.M. Chromosome abnormalities and genetic counseling / R.J.M. Gardner, G.R. Sutherland, L.G. Shaffer eds. – 4th ed. – Oxford University Press, 2012. – 634 p.
3. van Vugt, M.G. Prenatal medicine / M.G. van Vugt, L.P. Shulman, eds. – Taylor & Francis Group, 2006. – 622 p.
4. Vejerslev, L.O. The European collaborative study on mosaicism in chorionic villus sampling: data from 1986 to 1987 / L.O. Vejerslev, M. Mikkelsen // *Prenat Diagn.* – 1989. – Vol.9, №8. – P. 575-588.
5. 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.
6. Van Opstal, D. Cytogenetic confirmation of a positive NIPT result: evidence-based choice between chorionic villus sampling and amniocentesis depending on chromosome aberration / D. Van Opstal, M.I. Srebniak // *Expert Rev Mol Diagn.* – 2016. Vol.16, № 5. – P. 513-520.
7. The predictive value of findings of the common aneuploidies, trisomies 13, 18 and 21, and numerical sex chromosome abnormalities at CVS: experience from the ACC U.K. Collaborative Study. Association of Clinical Cytogeneticists Prenatal Diagnosis Working Party / K. Smith [et al] // *Prenat Diagn.* – 1999. – Vol.19, №9. – P. 817-826.

## DIAGNOSIS OF TRISOMY 18 MOSAICISM IN THE FIRST TRIMESTER OF PREGNANCY

**Golovataya E.I., Pribushenya O.V., Savenko L.A.**

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

**Summary.** Observations 7 cases of prenatal diagnosis of trisomy in the first trimester of pregnancy with discordant karyotypes using two research methods (semi and long-term cultivation of chorionic villi) are presented. A false-negative and false-positive results can be receive by analysis of trophoblast cells. Consider different variants of mosaicism are considered. When deciding on the tactics of pregnancy should be considered karyotypes trophoblast cells and mesenchymal stroma of the villi and ultrasound data.

**Keywords:** trisomy 18, mosaicism, chorionic villi.

Поступила 15.09.2016

## ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ ЛЕГКИХ В ПОПУЛЯЦИИ БЕЛАРУСИ

Ершова-Павлова А.А., Карпенко Г.И., Лазаревич А.А., Хмель Р.Д.,  
Наумчик И.В.

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

**Резюме.** Представлены результаты анализа популяционных частот и оценки эффективности пренатальной диагностики аномалий развития легких в Республике Беларусь за 2008-2014 гг. В работе использована база данных Белорусского регистра врожденных пороков развития.

**Ключевые слова:** врожденный порок развития, мониторинг, популяционная частота, пренатальная диагностика, пробанд.

**Введение.** За последние десятилетия все большую медико-социальную значимость приобретает проблема пренатальной диагностики и предупреждения рождения детей с инвалидизирующими, некурабельными формами врожденных пороков развития (ВПР), являющихся одной из основных причин младенческой и детской смертности, заболеваемости и детской инвалидности.

ВПР легких (ВПРЛ) имеют весьма широкий нозологический спектр: от летальных достаточно редких форм, например, агенезия легких, до клинически мало выраженных, но частых пороков, например, аномальная лобуляция легких. Считается, что ВПРЛ составляют от 5% до 19% всех врожденных аномалий человека. Этот диапазон может быть занижен из-за высокой частоты невыявленных или бессимптомно протекающих пороков системы дыхания [1-3]. Ежегодная заболеваемость ВПРЛ колеблется от 30 до 42 случаев на 10 000 человек, или 0,06% до 2,2% всех пациентов, поступивших в больницы общего профиля. Примерно 10% случаев ВПРЛ диагностируется при рождении, 14% – в возрасте до 15 лет [4-5].

ВПРЛ, совместимые с жизнью, вносят существенный вклад в показатели детской заболеваемости, поскольку наличие порока легких любой этиологии приводит к нарушению их дыхательной функции и развитию хронических воспалительных процессов. Показано, что у 8-9% пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями органов дыхания обнаруживается порок легких [2]. Гипоплазия легких встречается в 10% детских аутопсий, в 85% случаях в сочетании с другими ВПР. До 90% случаев ВПРЛ диагностируется у детей в возрасте до 2 лет, у 80% новорожденных клинически проявляясь синдромом дыхательных расстройств различной степени выраженности, у детей старшей возрастной группы – пневмониями персистирующими или рецидивирующими. ВПРЛ нередко сопровождаются аномалиями развития других органов и систем, частота и структура которых до настоящего времени изучена не в полной мере. Популяционные частоты (ПЧ) ВПРЛ также изучены недостаточно и известны лишь для некоторых из нозологических форм. Так, кистозно-аденоматозная дисплазия легкого (КАДЛ) встречается с частотой 1:11 000–1:35 000 живорождённых [3], врожденная лобарная эмфизема – от 1:20 000 до 1:30 000 рождений [4-5].



Пренатальная УЗ диагностика для разных форм ВПРЛ возможна в разные сроки беременности. Тератогенетический терминационный период (ТПП) формирования ВПРЛ составляет от 4-й до 8-й недели эмбрионального развития, что позволяет пренатально выявлять такие пороки во 2 и даже 1 триместрах беременности [4]. Современные возможности УЗ технологий дают возможность пренатально диагностировать многие формы аномалий развития легких, спектр которых составляют КАДЛ, легочная секвестрация (ЛС), лобарная эмфизема, бронхогенная киста и другие. Так, пренатальная диагностика КАДЛ возможна преимущественно в 22,6 недели беременности, хотя описаны случаи выявления порока и в 5–8 недель, других аномалий легких, в основном, начиная с 20 недель гестации [6]. По данным других авторов ВПРЛ пренатально возможно диагностировать в сроке беременности 24,1–28,9 недели [7]. В последние годы для дифференциальной диагностики этой группы пороков с успехом применяется компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ), которые являются методами выбора в пренатальной диагностике аномалий развития плода [8-10].

*Цель исследования* – оценить с использованием базы данных Белорусского регистра ВПР (БР ВПР) ПЧ пороков легких в Беларуси, возможности и сроки их пренатального выявления.

**Материалы и методы исследования.** Для сбора и анализа данных о количестве, ПЧ, генеалогических аспектах ВПРЛ и эффективности их пренатальной диагностики (ЭПД) за 2008–2014 гг. в республике, использовали компьютеризированную базу БР ВПР. В системе мониторинга БР ВПР учету подлежат все случаи ВПР у живорожденных, мертворожденных и плодов, абортированных по генетическим показаниям, в масштабах республики. ПЧ ВПР определяли на  $10^3$  рождений и выражали в промиллях (‰). ЭПД определяли как отношение пренатально диагностированных тяжелых, некурабельных форм ВПР к общему количеству выявленных аномалий. При выявлении таких форм ВПР и последующей элиминации пораженных плодов проводилась патоморфологическая верификация пренатально установленных диагнозов.

Для статистической обработки результатов исследования применяли программу STATISTICA, версия 10.0.

**Результаты исследования и обсуждение.** По данным БР ВПР за 2008–2014 гг. в республике были определены количество и ПЧ ВПРЛ. Показано, что за этот период всего наблюдалось 473 случая ВПРЛ, из них у живорожденных – 133, у мертворожденных – 29, у плодов – 311, т.е. ежегодно в среднем было 67–68 случаев пороков легких, в т.ч. у живорожденных – 19, у мертворожденных – 4 и у плодов – 44. ПЧ ВПРЛ в среднем составила 0,60%. Полученные данные представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Количество случаев и популяционная частота врожденных пороков развития легких в Беларуси за 2008–2014 гг.

Количество/год	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Всего/ средние	
Новорождённые	108106	109621	108346	109475	116367	118573	119026	789514/ 112788	
Живорождённые	107725	109268	108050	109203	116094	118291	118745	787649/ 112521	
Мертворожденные	381	353	296	272	273	282	281	2138/ 305	
ВПРЛ	Живорожденные	16	19	21	19	26	13	19	133/19
	Мертворожденные	5	4	3	6	3	5	3	29/4
	Плоды, абортированные по генетическим показаниям	34	45	40	55	55	36	46	311/44
	Всего	55	68	64	80	84	54	68	473/67,57
	ПЧ*, ‰	0,51	0,62	0,59	0,73	0,72	0,46	0,57	0,60
	ЭПД**, ‰	61,82	66,18	62,50	68,75	65,48	66,67	67,65	65,58

\* ПЧ (популяционная частота) – абсолютное количество ВПР на 10<sup>3</sup> рождений, ‰

\*\* ЭПД (эффективность пренатальной диагностики) – отношение пренатально диагностированных тяжелых, некурабельных форм ВПР (плоды, абортированные по генетическим показаниям) к общему количеству выявленных аномалий, ‰

При анализе ЭПД установлено, что в базе данных БР ВПР за 2008-2014 гг. из 473 случаев ВПРЛ пренатальное УЗ выявление отмечено в 378 случаях, из них в 39 случаях нет указания на сроки диагностирования порока. Эти случаи из исследования были исключены и в дальнейшем анализировали 339 случаев, пренатальный УЗ диагноз которых был установлен в 1, 2 или 3 триместрах беременности. Показано, что из 339 случаев ВПРЛ у плода в 41 (12,09%) случае порок был выявлен в 1 триместре, в 250 (73,75%) случаях – во 2 триместре, в 48 (14,16%) случаях – в 3 триместре. Прочие аномалии развития легких были выявлены пренатально в 8, 26 и 2 случаях, соответственно в 1, 2 и 3 триместрах. Из 339 случаев в 311 из них тяжелые, несовместимые с жизнью, инвалидизирующие формы ВПРЛ явились основанием для прерывания беременности пораженным плодом. ЭПД таких форм ВПРЛ составила 65,58%. Следовательно, пренатально пороки легких у плода возможно диагностировать преимущественно во 2 триместре беременности, что согласуется с данными и других авторов [5-7].

Из всех случаев ВПРЛ изолированных форм было 40,2%, в составе множественных ВПР (МВПР) – 59,8% (P>0,005). Для 460 пробандов с ВПРЛ был известен пол, из них 244 (53,0%) пробанда мужского пола и 216 (47,0%) – женского, т.е. статистически значимо преобладали пробанды мужского пола ( $\chi^2=2,94$ , P=0,065). В этой группе пробандов изолированные формы ВПРЛ

составили 176 случаев, из них в 85 (48,3%) случаях были пробанды мужского пола, в 91 (51,7%) – женского, различия не достоверны ( $\chi^2=0,4$ ,  $P=0,523$ ). Из 284 случаев ВПРЛ, входящих в состав МВПР, пробандов мужского пола было 159 (56,0%), женского – 125 (44,0%). Преобладание среди этих форм пороков легких пробандов мужского пола было статистически значимо ( $\chi^2=8,1$ ,  $P=0,004$ ). Больше количество лиц мужского пола характерно и для многих других нозологических форм ВПР, что, видимо, связано с большей чувствительностью таких эмбрионов к вредным средовым воздействиям и является косвенным свидетельством в пользу мультифакториального типа наследования.

Средний возраст матерей пробандов с ВПРЛ был  $27,8 \pm 0,33$  лет, что незначительно отличается от среднестатистических данных, составляющих  $25,1 \pm 0,08$  лет ( $t < 1,98$ ,  $P > 0,05$ ). Средний возраст отцов был  $34,5 \pm 0,47$  лет, что значимо выше ( $t = 2,1$ ,  $P < 0,05$ ), чем их среднестатистический возраст ( $26,2 \pm 0,40$  лет), и косвенно свидетельствует о вкладе доминантной компоненты в этиологию ВПРЛ.

При анализе формально-генетических характеристик изолированных форм ВПРЛ специфических или потенциально тератогенных воздействий, тяжелых заболеваний, в анамнезе матерей практически не было, кроме сахарного диабета у 3 из них. Анализ этиологических факторов эндогенной и экзогенной природы с возможным тератогенным эффектом показал, что среди беременных плодом с ВПРЛ, носителями токсоплазмоза являлась 1 беременная, гепатита С – 2 беременных. Герпетическая инфекция отмечена у 2 беременных, ОРИ/ОРВИ – у 6. Антибиотики по поводу хронических (пиелонефрит, гломерулонефрит) и острых инфекционных заболеваний принимали 23 беременных. Курящими были 4 беременных, у 3 беременных работа была связана с химическими веществами (красители, клей, дезсредства). Кариотип обследованных родителей патологии не имел.

По данным БР ВПР показано, что при МВПР легких из сопутствующих пороков других органов и систем преобладали аномалии развития опорно-двигательного аппарата (23,1%), сердечно-сосудистой системы (22,7%) и мочевыделительной системы (17,3%), что надо учитывать при медико-генетическом консультировании пробандов и членов их семей.

**Заключение.** Нами с использованием базы данных БР ВПР была изучена ПЧ ВПРЛ в Беларуси за 2008-2014 гг., оценены возможности и сроки их пренатального выявления. Показано, что в системе мониторинга БР ВПР ежегодно в среднем регистрируется 67-68 случаев ВПРЛ, ПЧ которых составляет в среднем 0,60%. Из всех случаев ВПРЛ изолированных форм было 40,2%, ВПРЛ в составе МВПР – 59,8% ( $P > 0,005$ ). Следует отметить, что сопутствующие ВПРЛ аномалии других органов и систем существенно ухудшают прогноз для нормального развития и жизни ребенка и требуют пристального внимания при медико-генетическом консультировании.

Из 339 случаев ВПРЛ, выявленных у плода при УЗ скрининге беременных, в 1 триместре пороки были диагностированы в 41 (12,09%) случае, во 2 триместре – в 250 (73,75%) случаях, в 3 триместре – в 48 (14,16%) случаях. Из всех пренатально диагностированных пороков в 311 случаях у плодов были тяжелые, некурабельные формы ВПРЛ, что послужило основанием для прерывания беременностей такими плодами. Их ЭПД составила в целом 65,58%.

Таким образом, результаты исследования позволили получить новые знания о ПЧ ВПРЛ в Беларуси и о возможностях их УЗ пренатальной диагностики в разные сроки беременности. Полученные данные будут использованы в дальнейшей научной и практической работе при изучении различных аспектов ВПРЛ, медико-генетическом консультировании пробандов с ВПРЛ и членов их семей, разработке мер профилактики по предупреждению рождения детей с тяжелыми, инвалидизирующими формами ВПРЛ.

#### **Литература**

1. Тератология человека / И.А. Кириллова [и др.]; под ред. Г.И. Лазюка. – М.: Медицина, 1991. – 480 с.
2. Congenital Lung Malformations. Khalid Kamal, MD, MBBS, FAAP, FCPS, MCPS Pediatrician, Henry Ford Hospital; Assistant Clinical Professor of Pediatrics, Wayne State University School of Medicine (<http://emedicine.medscape.com/article/905596-overview>).
3. Papagiannopoulos K., Hughes S., Nicholson A.G., Goldstraw P. Cystic lung lesions in the pediatric and adult population: surgical experience at the Brompton Hospital // *Ann. Thorac. Surg.* – 2002. – V. 73(5). – P. 1594-1598.
4. Перинатальная патология / М.К. Недзьведь [и др.]; под ред. М.К. Недзьведя. – Мн.: Выш. шк., 2012. – 575 с.
5. Н.И. Врожденные заболевания легких плода (течение беременности, диагностики и исходы) // Автореф. канд. дис. – М. – 2010. – 23 с.
6. Юдина, Е.В. Легкие // *Пренатальная эхография* / Под ред. Медведова М.В. – М.: Реальное Время. – 2005. – С. 341-370.
7. Colon N., Schlegel C., Pietsch J., Chang D.N., Jackson G.P. Congenital lung anomalies: can we resection? // *J. Pediatr. Surg.* – 2012. – V. 47. – P. 87-92.
8. Shetty, M.K. Abdominal computed tomography during pregnancy: a review of indications and fetal radiation exposure issues // *Semin. Ultrasound CT MR.* – 2010. – V. 31 (1). – P. 3-7.
9. Topatan B., Basaran A. Imaging during pregnancy: computed tomography pulmonary angiography versus ventilation perfusion scintigraphy // *Anesth. Analg.* – 2011. V. 112 (2). – P. 483-484.
10. J. Yin N. Anatomical research of nasolabial muscle structure in fetus with cleft lip: on iodine staining technique based on microcomputer tomography // *J. Craniofac. Surg.* – 2014. – V. 25 (3). – P. 1056-1061.

## **CONGENITAL MALFORMATIONS OF LUNG IN POPULATION OF BELARUS**

**Ershova-Pavlova A.A., Karpenko G.I., Lazarevich A.A., Kmel R.D., Naumchik I.V.**

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

**Summary.** The results of analysis of population frequencies and affectivities of the prenatal diagnosis of congenital lung malformations in Belarus for 2008-2014 years are discussed. The base of the Belarusian register of congenital malformations was used.

**Keywords:** birth defects, lung defects, monitoring, population frequency, proband.

Поступила 15.09.2016

## СЕМЕЙНЫЙ СЛУЧАЙ СИНДРОМА ЛИ: КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

**Зимовина Т.С., Демидович Т.В., Зубова Т.В., Гусина Н.Б.**

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

**Резюме.** Синдром Ли – наследственное нейродегенеративное заболевание, дебютирующее преимущественно в раннем возрасте и характеризующееся прогрессирующими неврологическими расстройствами, лактат-ацидозом и специфическим двусторонним поражением головного мозга. Синдром имеет генетическую гетерогенность и возникает в результате мутаций в ядерных и митохондриальных генах, приводящих к дефекту дыхательной цепи митохондрий. Описаны ключевые диагностические критерии заболевания. Представлена клиническая и молекулярно-генетическая характеристика случая синдрома Ли, возникшего в результате мутаций в гене SURF-1. Продемонстрированы результаты пренатальной диагностики.

**Ключевые слова:** синдром Ли, ген SURF-1, психомоторный регресс, лактат-ацидоз, пренатальная диагностика.

**Введение.** Синдром Ли или подострая некротизирующая энцефаломиелопатия (OMIM 256000) – наследственное нейродегенеративное заболевание с характерным двусторонним поражением головного мозга, обусловленное нарушением окислительного фосфорилирования в митохондриях [1]. В 1951 г. Денис Ли впервые описал случай подострой некротизирующей энцефаломиелопатии у 7-месячного пациента [2].

В большинстве случаев заболевание дебютирует в раннем детском возрасте и характеризуется прогрессирующими неврологическими нарушениями: диффузной мышечной гипотонией, мозжечковыми и экстрапирамидными расстройствами, регрессом приобретенных навыков. По мере развития заболевания появляются наружная офтальмоплегия, спонтанный нистагм, генерализованные эпилептические приступы, дыхательные расстройства, гипертрофическая кардиомиопатия [3]. Для данной нозологии характерны билатеральные симметричные изменения головного мозга, проявляющиеся специфическими МРТ признаками в виде повышения интенсивности сигнала в области таламуса, моста, продолговатого мозга, базальных ганглий. У некоторых пациентов могут наблюдаться очаги поражения белого вещества полушарий головного мозга с формированием кист. При проведении электронейромиографии регистрируется снижение скорости проведения импульса по периферическим нервам, свидетельствующее о демиелинизации [4]. У большинства пациентов по данным биохимических исследований выявляется повышение концентрации лактата в крови, моче и спинномозговой жидкости, увеличение соотношения лактат/пируват, а также «парадоксальная гиперкетонемия» – повышение уровня кетоновых тел после пищевой нагрузки и высокое соотношение 3-гидроксисутират/ацетат в крови [5].

Для синдрома Ли характерна высокая генетическая гетерогенность. Мутации обнаруживаются более чем в 30 ядерных и митохондриальных генах, участвующих в энергетическом обмене, в том числе в функционировании комплексов I–V дыхательной цепи митохондрий, а также компонентов

пируватдегидрогеназного комплекса, [6]. Описаны аутосомно-рецессивный, X-сцепленный и митохондриальный типы наследования [3]. Наиболее частой причиной является дефект ядерного гена SURF-1 (Sea Urchin Retroposon Family), который картирован на хромосоме 9q34. Белок данного гена встроен во внутреннюю мембрану митохондрий и играет решающую роль в сборке цитохром с-оксидазных комплексов. В настоящее время в данном гене описано более 50 мутаций, наиболее распространенной является делеция двух нуклеотидов (845delCT) в 9 экзоне [7].

Несмотря на хорошо изученную клиническую картину заболевания, разработанные алгоритмы функциональной и лабораторной диагностики, установление диагноза синдрома Ли остается сложным и многоэтапным процессом.

Мы представляем описание семейного случая синдрома Ли и результатов пренатальной диагностики заболевания.

**Материалы и методы исследования.** Семья (пробанд, родители) обследована с использованием клинко-генеалогического, биохимических, инструментальных методов.

Материалом для молекулярно-генетических исследований являлась геномная ДНК пробанда и его родителей, выделенная из лимфоцитов периферической крови, и ДНК плодов, выделенная из клеток биоптата ворсин хориона, согласно стандартным методикам. Определение мутаций в гене SURF-1 проводили с применением капиллярного электрофореза на автоматическом секвенаторе ABI Prism 3500 Applied Biosystem описанным ранее методом [8].

С целью установления генотипа плода в сроке беременности 12 недель выполнялась процедура биопсии ворсин хориона.

**Результаты исследования и обсуждение.** Медико-генетическое консультирование (МГК), лабораторное обследование и пренатальная диагностика проводились в семье с ребенком, имеющим клинические признаки синдрома Ли.

*Клиническое описание.* Пробанд – мальчик от первой беременности, роды в сроке 40 недель. Родители клинически здоровы, брак неродственный. Масса тела новорожденного 3270 г (25-50 р.с.), длина тела 52 см (75 р.с.), оценка по шкале Апгар 8/9. Неонатальный период протекал без осложнений, ребенок выписан домой на 5 сутки. На 1 году жизни отмечалась потеря веса и задержка моторного развития: держит голову с 1,5 месяцев, сидит с 7 месяцев.

Впервые пробанд проконсультирован врачом генетиком в возрасте 1 года 6 месяцев. На момент осмотра наблюдалась выраженная задержка физического (рост 76 см (<3 р.с.), масса тела – 7,7 кг (<3 р.с.)) и моторного развития: не сидит, не ходит, мышечная гипотония. Родители указывали на потерю ранее приобретенных навыков. Зарегистрированы эпизоды стридорозного дыхания и апноэ. Черепно-лицевые дисморфии: долихоцефалия, низко посаженные ушные раковины, эпикант, птоз. Телосложение пропорциональное, гипертрихоз предплечий. Слух и зрение в норме. Патологии пищеварительной системы не выявлено.

Проведены лабораторные исследования. Установлен нормальный кариотип (46,XY). Дефектов метаболизма, связанных с лизосомными болезнями, не обнаружено. По результатам глюкозо-толерантного теста выявлен умеренно

повышенный уровень лактата (натощак – 2,85 ммоль/л, через 30 мин после еды – 3,7 ммоль/л), тандемной масс-спектрометрии – повышенный уровень аланина.

По данным МРТ головного мозга выявлено повышение сигнала в режимах T2 и FLAIR (в виде округло-овальных зон размером 5-8 мм), DW и понижение в режиме T1 в стволе мозга на уровне ножек мозжечка, продолговатого мозга, моста и ножек мозга, повышение сигнала от дорзальных отделов мозолистого тела на уровне валика и покрова.

Наблюдаемые у ребенка фенотипические признаки: задержка физического и психомоторного развития, прогрессирующая потеря навыков, апноэ, гипертрихоз; данные лабораторных исследований: умеренный стойкий лактат-ацидоз, гипераланинемия; МРТ признаки в виде симметрично расположенных участков измененного сигнала в стволе мозга соответствовали симптомокомплексу синдрома Ли.

*Молекулярно-генетическое исследование.* Учитывая, что по данным мировой литературы наиболее частой причиной синдрома Ли является дефект ядерного гена SURF-1, а также наличие у мальчика гипертрихоза, связанного с аномалиями данного гена, для пробанда и родителей было проведено молекулярно-генетическое исследование. По результатам анализа у ребенка выявлено компаундное гетерозиготное носительство мутаций с.845delCT и с.370G>A гена SURF-1. Установлено, что родители являются гетерозиготными носителями данных мутаций: у матери – с.370G>A, у отца – с.845delCT.

С учетом полученной информации об этиологии синдрома Ли проведено МГК семьи, установлен 25% генетический риск повторения заболевания у потомства на основании аутосомно-рецессивного типа наследования. Родителям были предоставлены данные о возможности проведения пренатального молекулярно-генетического исследования с целью определения генотипа плода. Пробанд умер в возрасте 1 год 10 месяцев. За период наблюдения в семье имели место три беременности. Во всех случаях была выполнена биопсия ворсин хориона в сроке гестации 12 недель и пренатальная молекулярно-генетическая диагностика синдрома Ли. У всех трех плодов было установлено компаундное гетерозиготное носительство мутаций с.845delCT и с.370G>A гена SURF-1. Семья приняла решения о прерывании беременностей.

Таким образом, не смотря на 25% генетический риск по синдрому Ли согласно аутосомно-рецессивному типу наследования, в семьях гетерозиготных носителей мутаций соответствующих ядерных генов нельзя исключить возможность нескольких повторно следующих беременностей пораженными плодами. Это продемонстрировано и в нашем наблюдении, где в 4 последовательных беременностях потомство имело синдром Ли в результате дефекта гена SURF-1.

**Заключение.** Синдром Ли – наследственное нейродегенеративное заболевание с характерным симптомокомплексом. Клиническая диагностика синдрома – многоэтапный процесс, включающий оценку фенотипа, характерных лабораторных показателей и данных обследования головного мозга. Ключевыми диагностическими признаками являются задержка психомоторного развития с утратой ранее приобретенных навыков, повышение уровня лактата в крови, билатеральные симметричные изменения ствола головного мозга, специфически проявляющиеся на МРТ. Учитывая тяжесть и неблагоприятный прогноз заболевания, а также отсутствие этиотропной терапии, крайне важным является

установление генетического дефекта и определение типа наследования синдрома Ли. Знание этиологии заболевания в семье позволяет проводить пренатальную молекулярно-генетическую диагностику. Информация о генотипе плода дает возможность родителям принимать осознанное решение о пролонгировании или прерывании беременности.

Несмотря на 25% генетический риск по синдрому Ли для потомства при аутосомно-рецессивном типе наследования нельзя исключать повторяющиеся беременности пораженным плодом. В отсутствии специфических пренатальных ультразвуковых и биохимических маркеров данного заболевания методы молекулярно-генетической диагностики имеют первоочередное значение.

Авторы выражают искреннюю благодарность за сотрудничество коллегам, работающим в клинко-диагностической генетической лаборатории, а также врачам отделения медико-генетической консультации и отделения пренатальной диагностики ГУ РНПЦ «Мать и дитя».

### **Литература**

1. Diagnostic criteria for respiratory chain disorders in adults and children / F.P. Bernier, [et al.] // *Neurology* – 2002. – Vol. 59. – P. 1406-1411.
2. Subacute necrotizing encephalomyelopathy in an infant / D. Leigh // *J Neurol Neurosurg Psychiatr* – 1951. – Vol. 14. – P. 216-221.
3. Leigh and Leigh-like syndrome in children and adults / J. Finsterer // *Pediatr Neurol* – 2008. – Vol. 39. – P. 223–35.
4. Neuroimaging of mitochondrial disease / R.P. Saneto, [et al.] // *Mitochondrion* – 2008. – Vol 8(5–6). – P. 396–413.
5. Leigh syndrome: clinical features and biochemical and DNA abnormalities / S. Rahman, [et al.] // *Ann Neurol* – 1996. – Vol. 39(3). – P. 343–351.
6. Getting to the nucleus of mitochondrial disorders: identification of respiratory chain-enzyme genes causing Leigh syndrome / H.H. Dahl // *Am J Hum Genet* – 1998. – Vol. 63. – P. 1594–1597.
7. SURF1, encoding a factor involved in the biogenesis of cytochrome-c oxidase, is mutated in Leigh syndrome / Z. Zhu [et al.] // *Nature Genet* – 1998. – Vol. 20. – P. 337–343.
8. Mutations of SURF-1 in Leigh disease associated with cytochrome c oxidase deficiency / V. Tiranti // *Am J Hum Genet* – 1998. – Vol. 63. – P. 1609–1621.

## **CASE REPORT OF LEIGH SYNDROME: CLINICAL AND GENETIC CHARACTERISTIC**

**Zimovina T.S., Demidovich T.V., Zubova T.V., Gusina N.B.**

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

**Summary.** Leigh syndrome is a devastating neurodegenerative disease, typically manifesting in infancy or early childhood. Hallmarks of the disease are symmetrical lesions in the basal ganglia or brain stem on MRI, lactate-acidose and a clinical course with rapid deterioration of cognitive and motor functions. Skillful use of neuro-imaging and genetic analysis needs to be emphasized if the disease is to be diagnosed at the earliest presentation. Genetic analysis for mutation detection has significant diagnostic and prognostic implications. We report a 1.10 year old child with clinical and



laboratory features of Leigh Syndrome suggested by neuro-imaging, biochemical and genetic analysis.

**Keywords:** Leigh syndrome, gene SURF-1, developmental regression, lactate-acidose, prenatal diagnostic.

Поступила 15.09.2016

## **СИНДРОМ «КОШАЧЬЕГО КРИКА» (ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ И ПРОГНОЗ ДЛЯ СЕМЬИ)**

**Мотюк И.Н.<sup>1</sup>, Головатая Е.И.<sup>2</sup>, Громько О.А.<sup>2</sup>, Муреня О.А.<sup>1</sup>, Наумчик И.В.<sup>2</sup>,  
Разина С.А.<sup>1</sup>**

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

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

**Резюме.** Представлены два случая синдрома «кошачьего крика». Рассматриваются клинические проявления, тип хромосомной перестройки (терминальная делеция de novo и дериватная хромосома в результате носительства сбалансированной реципрокной транслокации материнского происхождения), приведены данные лабораторных исследований, обсуждается тактика медико-генетического консультирования.

**Ключевые слова:** синдром «кошачьего крика», делеция 5p, транслокация.

**Введение.** Синдром «кошачьего крика» был впервые описан Жеромом Леженом в 1963г, и связан с частичной или полной потерей короткого плеча хромосомы 5 [1, 2].

Классический фенотип пациента включает характерный крик, лицевые дисморфии, задержку роста и темпов психомоторного развития. Особенный крик возникает из-за проблем с гортанью и нервной системой, и около 1/3 детей теряют эту особую характерную черту до 2 лет. У пациентов также отмечается низкий вес при рождении и в дальнейшем задержка темпов физического развития, проблемы с питанием, связанные с нарушением при глотании и сосании. Из особенностей фенотипа отмечаются микроцефалия, круглое лицо с полными щеками, гипертелоризм, эпикант, антимоноглоидный разрез глаз, косоглазие, плоская спинка носа, нижняя микрогнатия, брахидактилия, 4-х пальцевая ладонная складка. Среди врожденных пороков развития наиболее часто встречаются врожденные пороки сердца (ДМЖП, ДМПП, ОАП, тетрада Фалло) [3].

Из редких симптомов наблюдаются расщелина губы и неба, дисплазия тимуса, кишечная непроходимость, мегаколон, паховая грыжа, вывих бедра, крипторхизм, гипоспадия. Редкими для этих пациентов являются также пороки развития почек (подковообразная почка, эктопия или агенезия почек, гидронефроз), клинодактилия мизинца, косолапость, плоскостопие, синдактилия второго и третьего пальцев рук и ног, олигосиндактилия и повышенная гибкость суставов.

В дальнейшем отмечаются задержка темпов речевого и психомоторного развития, огрубение черт лица, нарушения прикуса и сколиоз. У больных имеются проблемы с поведением, такие как: гиперактивность, агрессия, истерики и однообразные движения.

Синдром «кошачьего крика» относится к наиболее распространенным генным делеционным заболеваниям, встречается с частотой 1 на 50000 новорожденных. При этом синдроме наблюдается широкая вариабельность клинических проявлений в зависимости типа делеции (терминальная или интерстициальная), размеров делеции, а также точек разрывов. Данные обследования 286 пациентов с данным синдромом показывают, что размер делеции варьирует очень существенно: от 560 kb до 40 Mb [4]. В большинстве случаев (85–90%) делеция была *de novo*, из них в 80–90% случаев она возникает в мужском гаметогенезе, в 10–15% – это результат несбалансированной транслокации, при этом моносомия 5p сопровождается соответствующей трисомией.

Мы приводим описание двух клинических случаев заболевания, показывающих вариабельность как клинических, так и цитогенетических характеристик при наличии синдрома «кошачьего крика».

**Материалы и методы исследования.** Цитогенетические анализы выполнялись генетической лабораторией ГУ РНПЦ «Мать и дитя» методом стандартного кариотипирования с помощью стандартной методики GTG-banding на лимфоцитах периферической крови. С целью диагностики синдрома «кошачьего крика» проводилось молекулярно-цитогенетическое исследование методом FISH с применением локус-специфической метки LSI NSD1 SO/D5S23, D5S721 SG (5p15.2). Протоколы денатурации, инкубации и детекции были выполнены согласно инструкции (Vysis). Анализы были выполнены на флуоресцентном микроскопе Eclipse (Nicon).

Результаты цитогенетических и молекулярно-цитогенетических исследований записывались согласно правилам Международной цитогенетической номенклатуры (ISCN).

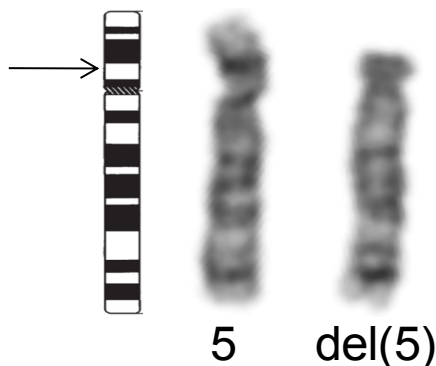
#### **Результаты исследования и обсуждение.**

##### **Семья 1.**

Ребенок от 24-летних родителей родился от первой беременности, первых срочных родов, с массой тела 2540г (10-50 центилей), длиной тела 53см (50-90 центилей), окружностью головы 34 см (50-90 центилей), с оценкой по Апгар 8/8 баллов.

На 1-ые сутки жизни осмотрен врачом-генетиком в отделении для новорожденных детской больницы. При осмотре мальчика обращают на себя внимание высокий лоб, высокая широкая спинка носа, антимонолоидный разрез глаз, нижняя микрогнатия, арахнодактилия кистей, проксимальное положение 1-ых пальцев кистей, преаксиальная полидактилия левой кисти. В дальнейшем при проведении эхокардиографии выявлен ВПС: ДМЖП, двустворчатый аортальный клапан. На МРТ головного мозга: смешанная нормотензивная гидроцефалия, гипоплазия мозолистого тела. Ребенок консультирован окулистом: Семейная экссудативная ретинопатия?; аудиологом: скрининговый тест AS положительный, AD отрицательный; ортопедом: дисплазия тазобедренных суставов. Преаксиальная полидактилия левой кисти.

В связи с наличием врожденного порока развития костно-мышечной системы и множественных особенностей развития взята кровь на цитогенетическое исследование, в результате которого установлен следующий кариотип: 46,XY,del(5)(p13). Кариотипы клеток крови родителей установлены нормальные, следовательно, терминальная делеция короткого плеча хромосомы 5 у ребенка возникла de novo.



**Рисунок 1 – Хромосомы 5 в кариотипе 46,XY,del(5)(p13)dn**

Повторно ребёнок осмотрен генетиком в возрасте 6,5 месяцев. Развивается с задержкой физического (вес 6000г) и психомоторного развития (улыбается, голову удерживает кратковременно, не переворачивается, общая мышечная гипотония), крик по типу мяуканья котенка, гиперсаливация. При осмотре – микроцефалия (окружность головы 39,5 см (+5,5 см)), высокий лоб, высокая спинка носа, антимонголоидный разрез глаз, прогнатия, высокое небо, короткая уздечка верхней губы, преаксиальная полидактилия левой кисти, проксимальное положение 1-ых пальцев кистей.

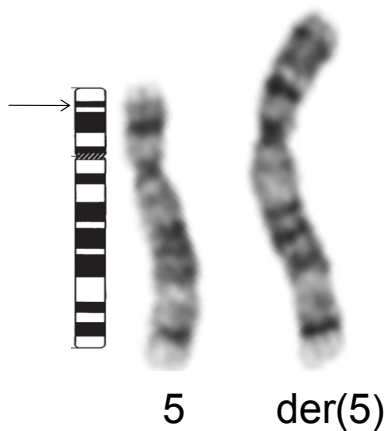
В результате обследования ребенка установлен диагноз: хромосомная болезнь: частичная моносомия по короткому плечу хромосомы 5 (сегмента от p13 до p терминального).

Семья 2.

Ребенок от 29-летних родителей родился от первой беременности, первых срочных родов, с массой тела 3400г (50–90 центилей), длиной тела 51см (50–90 центилей), окружностью головы 36 см (50–90 центилей), с оценкой по Апгар 8/8 баллов.

На 13-е сутки жизни осмотрен врачом-генетиком в отделении для новорожденных детской больницы. При осмотре мальчика обращают на себя внимание особенный крик ребенка по типу мяуканья котенка, высокий лоб, широкое переносье, эпикант, антимонголоидный разрез глаз, нижняя микрогнатия, 4-х пальцевая ладонная складка на обеих кистях, пяточная установка стоп, особенности установки пальцев стоп (2 и 4 пальцы над 1,3,5). При проведении эхокардиографии выявлен ВПС: ДМЖП, ООС. При нейросонографии – венстрикулодилатация.

Предварительное заключение: хромосомная болезнь: синдром кошачьего крика? По результатам цитогенетического исследования у ребенка был установлен несбалансированный кариотип 46,XY,add(5)(p?15). Для уточнения типа перестройки проведено кариотипирование лимфоцитов крови родителей и выявлена сбалансированная реципрокная транслокация у женщины: 46,XX,t(4;5)(q31.1;p15.1). С учетом результатов цитогенетического исследования ребенка и родителей, установлен окончательный кариотип ребенка: 46,XY,der(5)t(4;5)(q31.1;p15.1)mat. FISH-диагностика подтвердила наличие синдрома кошачьего крика у пациента.



**Рисунок 2 – Хромосомы 5 в кариотипе 46,XY,der(5)t(4;5)(q31.1;p15.1)**

Учитывая данные осмотра и лабораторного обследования ребенка, установлен диагноз: хромосомная болезнь: частичная трисомия по дистальному участку длинного плеча хромосомы 4, частичная моносомия по дистальному участку короткого плеча хромосомы 5 в результате реципрокной транслокации (4;5) материнского происхождения.

Первично диагноз хромосомного заболевания в обеих семьях установлен в периоде новорожденности. Оба пациента имеют общие клинические проявления, характерные для синдрома «кошачьего крика». Однако клиника болезни, включающая неврологические нарушения, множественные врожденные пороки развития, задержку физического развития у ребенка в первой семье тяжелее, чем у второго мальчика, что может быть связано с более значительным размером делеции. Но данные литературы при описании клинического полиморфизма синдрома в соответствии с его генетической причиной противоречивы [4]. Кроме того, у второго пациента частичная моносомия по короткому плечу 5-й хромосомы сочетается с частичной трисомией по дистальному участку длинного плеча хромосомы 4, что так же влияет на клиническое течение заболевания.

Кроме отличий в клинических проявлениях синдрома в этих семьях различны и генетические причины формирования мутаций, что имеет существенное значение при проведении медико-генетического консультирования. В первой семье делеция короткого плеча хромосомы 5 возникла как новая

мутация и риск повторного рождения ребенка с хромосомным дисбалансом не превышает популяционный. Во второй семье делеция является следствием носительства сбалансированной транслокации матерью, поэтому, сопровождается трисомией участка длинного плеча 4-й хромосомы и риск повторного рождения ребенка с хромосомным дисбалансом в данной семье более 15%.

При последующих беременностях в этой семье кроме стандартного ультразвукового обследования необходимо проведение пренатальной инвазивной диагностики с целью исследования кариотипа плода.

**Заключение.** Приведенные случаи отражают полиморфизм клинических проявлений заболевания, возможные его цитогенетические варианты и их роль при проведении медико-генетического консультирования, оценке прогноза потомства и планировании пренатального обследования плода при последующих беременностях. Проведение цитогенетических и молекулярно-генетических исследований позволяют подтвердить диагноз.

#### **Литература**

1. 3 cases of partial deletion of the short arm of a 5 chromosome / J. Lejeune [et al] // C R Hebd Seances Acad Sci. – 1963. – Vol.257. – 3098–3102.
2. Mainardi, P.C. Cri du chat syndrome // Orphanet J Rare Dis. – 2006. – Vol.1. – P.33.
3. Джонс, К.Л. Наследственные синдромы по Дэвиду Смиту / М, 2011.– 998 с.
4. 5p Deletions: Current Knowledge and Future Directions / J.M. Nguyen [et al.] // J.Am J Med Genet C Semin Med Genet. – 2015. – Vol.169, № 3. – P. 224–238.

### **SYNDROME CRI DU CHAT (CYTOGENETIC VARIANTS AND FORECAST FOR THE FAMILY)**

**Motsiuk I.N.<sup>1</sup>, Golovataya E.I.<sup>2</sup>, Gromyko O.A.<sup>2</sup>, Murenya O.A.<sup>1</sup>, Naumchik I.V.<sup>2</sup>, Razina S.A.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*Perinatal medical centre, Grodno, Belarus,*

<sup>2</sup>*Republican Scientific Practical Centre «Mother and Child», Minsk, Belarus*

**Summary.** We present two cases of cri du chat syndrome. Clinical manifestations, the type of chromosomal rearrangement (terminal deletion of de novo and derivate chromosome as a result of a balanced reciprocal translocation carriers maternal origin), data of laboratory studies are considered, the tactics of medical genetic counseling are discussed.

**Keywords:** cri du chat syndrome, deletion 5p, translocation.

Поступила 16.09.2016.

## TUDOR-ДОМЕН СОДЕРЖАЩИЕ БЕЛКИ КАК МОДУЛЯТОРЫ АКТИВНОСТИ ХРОМАТИНА

Сокольник В.П.

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

**Резюме.** В последние два десятилетия установлено, что Tudor-домен содержащие белки (TDRD) оказывают влияние на различные процессы развития организмов, включая деление клеток, дифференцировку, геномную стабильность, гаметогенез. Изменения в экспрессии TDRD могут приводить к возникновению ряда заболеваний. В данном обзоре мы приводим данные о белках TDRD, участвующих во взаимодействиях со специфическими кодами метилирования гистонов, и их вовлечении в некоторые заболевания человека.

**Ключевые слова:** TDRD, метилирование гистонов, PCL, 53BP1, SMN.

**Введение.** В клетках эукариот ДНК упакована в комплексные структуры, называемые хроматином. Структурной единицей хроматина является нуклеосома, состоящая из ДНК, которая спирально обвивает стержневой октамерный гистоновый остов, образованный двумя копиями каждого из четырёх гистоновых белков – H2A, H2B, H3 и H4. N-терминальные участки гистонов, обычно называемые гистоновыми хвостами, выступают из нуклеосомного стержня. Хроматин представляет собой высоко динамичную структуру, отвечающую на различные стимулы, и подвержен модификациям в процессе развития. Существует несколько механизмов изменения структуры хроматина, одним из которых является посттрансляционная модификация гистонов, включая их метилирование, ацетилирование, убиквитинизацию и фосфорилирование. И хотя гистоны могут быть модифицированы в различных областях их аминокислотной последовательности, преимущественно таким изменениям подвергаются гистоновые хвосты. Отдельные модификации гистонов – это своеобразные биологические коды, определяющие какие белки в дальнейшем смогут узнавать эти коды и оказывать влияние на различные процессы в клетках, включая транскрипцию, репликацию, репарацию, рекомбинацию [1]. В настоящее время идентифицировано несколько белковых доменов, которые могут специфично присоединяться к определенным гистоновым модификационным меткам. Среди белков, имеющих отношение к узнаванию гистоновых кодов, особое место занимают Tudor-домен содержащие белки (TDRD). Первоначально Tudor-домен был открыт у дрозофилы как фактор, регулирующий эмбриональное развитие и фертильность. Позже белки, имеющие такие домены, обнаружены у многих организмов, включая человека. В течение последних двух десятилетий доказано, что посредством своей активности TDRD-белки могут влиять на различные аспекты развития организмов: деление клеток, дифференцировку, включая гаметогенез, геномную стабильность [2, 3]. Установлено, что изменения в экспрессии этих белков ассоциированы с развитием ряда заболеваний человека, таких, например, как спинальная мышечная атрофия, катаракта, глаукома, многие формы рака. Однако, для понимания механизмов, посредством которых изменения в количественном либо качественном составе TDRD ведут к нарушению функционирования клеток, требуются дальнейшие исследования.

В настоящем обзоре мы приводим данные о TDRD-белках, имеющих отношение к узнаванию метилированного статуса хроматина и регуляции его активности.

**TDRD и метилирование гистонов.** Метилирование гистонов – это процесс переноса метильных групп от S-аденозил-L-метионина к аргинину либо к лизину. Метилирование катализируют белки из семейства метилтрансфераз (HMTs – histone methyltransferases). Аргинин (R) может быть моно- либо диметилированным симметричным (s) или ассиметричным (a) способом аргинин-специфичными метилтрансферазами (PRMTs – proteins arginine methyltransferases), в то время как лизин (K) подвержен моно-, ди-, и триметилированию лизин-специфичными метилтрансферазами (KMTs – lysine methyltransferases) [1]. Метилирование белков регулирует различные процессы в клетках, включая транскрипционную активность, процессинг РНК, сигнальную трансдукцию и репарацию.

В таблице 1 представлены белки TDRD, имеющиеся в базе данных HGNC (HUGO Gene Nomenclature Committee, [http:// www.genenames.org](http://www.genenames.org)), и узнаваемые ими коды метилирования гистонов.

Таблица 1 – Tudor-домен содержащие белки (TDRD) и их гистоновые лиганды

Белки, содержащие домен Tudor	Другие известные названия	Гистоновые коды, узнаваемые доменами Tudor	Ссылки
TDRD1	CT41.1		
TDRD2	TDRKH		
TDRD3	FLJ21045	H4R3me2a, H3R17me2a, H3R2me2a, H3R2me2s	2, 4, 5
TDRD4	FLJ11045		
TDRD5	FLJ34823		
TDRD6	CT41.2		
TDRD7			
TDRD8	STK31		
TDRD 9	FLJ36164		
TDRD10			
TDRD11	SND1, p100	H3R2me1, H3R2me2a	4
TDRD12	FLJ13072		
TDRD13	ALJ13		
TDRD14A	JMJD2A, KDM4A	H3K4me3, H4K20me3, H4K20me2	2, 3
TDRD14B	JMJD2B, KDM4B		
TDRD14C	JMJD2C, KDM4C		
TDRD15			
TDRD16A	SMN1, SMNt	H3R2me2a, H3R2me1, H3R2me2s	4
TDRD16B	SMN2, SMNc		

Белки, содержащие домен Tudor	Другие известные названия	Гистоновые коды, узнаваемые доменами Tudor	Ссылки
TDRD16C	SPF30		
TDRD17	AKAP1		
TDRD18	LBR	H4K20me2	2
TDRD19A	MTF2		
TDRD19B	PHF19, PCL3	H3K36me3	2
TDRD19C	PHF1, PCL1	H3K36me3	2
TDRD20A	PHF20		
TDRD20B	PHF20L1, FLJ13649		
TDRD21	SETDB1		
TDRD22	UHRF1	H3K9me3 by Tudor, H3 N-terminus & K9me3 by Tudor–PHD	2, 3
TDRD23	UHRF2		
TDRD24	Spindlin1, SPIN1	H3K4me3	2
TDRD25	SPIN2A		
TDRD26	SPIN2B		
TDRD27	SPIN3		
TDRD28	SPIN4, FLJ44984		
TDRD29	SGF29	H3K4me3	2
TDRD30	53BP1, p202	H4K20me2	2

Как видно из таблицы 1, по меньшей мере 11 наиболее изученных белков TDRD способны узнавать модификационные гистоновые коды. На функциях некоторых из этих белков мы остановимся более подробно.

**TDRD30.** Общепринятое название данного белка – TP53BP1 (tumor protein p53 binding protein 1), синонимы – 53BP1, p202. Ген TDRD30 локализован в локусе 15q15-q21. В структуре белка кроме гибридного tandemного домена Tudor содержатся два домена BRCT (BRCA1 carboxyl-terminal). Домен BRCT, также как и домен Tudor, является эволюционно консервативным, и обнаружен во многих белках прокариот и эукариот, имеющих отношение к клеточному ответу на повреждение ДНК. Домен Tudor белка TP53BP1 способен ассоциироваться преимущественно с гистонем H4, диметилированному по лизину 20, и способствовать формированию белковых комплексов, задействованных в ответе на повреждения ДНК. Показано, что экспериментальные мыши, дефицитные по белку 53BP1, обладают повышенной чувствительностью к радиации и имеют повышенный риск образования опухолей [2, 3].

**TDRD19B и TDRD19C.** Общепринятое название TDRD19B – PHF19 (PHD finger protein 19), известен этот белок также под названием PCL3. TDRD19C имеет общепринятое название PHF1 (PHD finger protein 1), он известен также как PCL1. Кроме семейства TDRD эти белки относятся ещё и к семейству белков PCL



(Polycomb-like). TDRD19B и TDRD19C локализованы в локусах 9q34.11 и 6p21.3 соответственно. В их структуре помимо Tudor-домена содержится два домена PHD (plant homeodomain), а также хромо-подобный (chromo-like) домен в С-терминальной области. TDRD19B и TDRD19C специфически прочитывают метку H3K36me3/2. Функционируют TDRD19B и TDRD19C как компоненты комплекса PCL2 (Polycomb Repressive Complex-2) [2] и обеспечивают надлежащую каталитическую активность последнего. PCL-комплексы являются важными эпигенетическими регуляторами, играющими существенную роль в развитии, плюрипотентности, старении, злокачественных трансформациях. PCL2 у млекопитающих включает в себя три основные субъединицы – Ezh2 (enhancer of zeste 2) или Ezh1, Eed (embryonic ectoderm development) и Suz12 (suppressor of zeste 12). Ezh2 и Ezh1 содержат консервативный домен SET, который катализирует mono-, di-, и tri-метилирование гистона 3 по лизину 27 [6]. Белки PCL модулируют активность PCL2-комплекса и способствуют его сборке на генах-мишенях, являющихся важными для дифференцировки и развития. Хромосомные транслокации, затрагивающие PHF1, и усиленная экспрессия PHF19 имеют место при саркоме эндометрия и солидных опухолях соответственно [2].

**TDRD3 и TDRD16A.** Белок TDRD3 (Tudor domain containing protein 3) – это мультидоменный белок, часто локализующийся на промоторах активно транскрибируемых генов. Показано, что TDRD3 ассоциируется с С-терминальным доменом РНК-полимеразы II и является компонентом комплекса топоизомеразы 3β (TOP3β), где TDRD3 играет роль своеобразного молекулярного моста между TOP3β и метилированными по аргинину гистонами (преимущественно H4R3me2a). TOP3β относится к подклассу 1А ДНК-топоизомераз, которые вовлечены в демонтаж R-петель – структур нуклеиновых кислот, образованных гибридами РНК/ДНК. Так как нарушения в регуляции формирования R-петель способствуют развитию ряда нейродегенеративных заболеваний, исследователи полагают, что увеличение количества этих структур при отсутствии *TDRD3* может способствовать патогенезу таких заболеваний [5]. TOP3β является также компонентом рибонуклеопротеинового комплекса матричной РНК (мРНК) в цитоплазме. Рекрутирование TOP3β на РНК сопровождается корекрутированием белка FRMP (fragile X mental retardation protein) – генного продукта, имеющего отношение к синдрому FXC (fragile X mental retardation syndrome). В норме FRMP ингибирует трансляцию неврональных мРНК. Отсутствие этого белка при FXC приводит к изменению в характере экспрессии этих РНК. Предполагается, что механизм для рекрутирования FRMP и TOP3β на мРНК обеспечивает TDRD3, который является объединяющим фактором при формировании гетеромерного TTF (TOP3β-TDRD3-FMRP)-комплекса. TDRD3 способен прочесть метки ассиметрично диметилированного аргинина в С-терминальном домене РНК-полимеразы II и в хвостах гистонов H3 и H4 и способствует формированию гетеродимерного комплекса TDRD3-TOP3β на транскрипционных стартовых сайтах, а после присоединения FRMP содействует переносу гетеротримерного комплекса TTF на РНК и обеспечивает формирование на ней комплекса EJC (exon junction complex) [7]. Предполагается, что TOP3β, FMRP и TDRD3 работают вместе и в составе комплекса на полирибосомах, где регулируют трансляцию мРНК, важных для развития нервной системы. Нарушение этих

взаимодействий приводит к развитию шизофрении и аутизма [8]. Утрата двух аллелей гена TDRD3 имеет место в клеточной линии аденокарциномы лёгких [5]. В литературе имеются данные о том, что полиморфизм rs4886238 в гене TDRD3 является маркером возрастного репродуктивного потенциала. По мнению исследователей, этот генный полиморфизм может использоваться при оценке функционирования яйчников и прогноза исходов их стимуляции при IVF [9]. Ген TDRD3 локализован в локусе 13q14.3 [[http:// www.genenames. org](http://www.genenames.org)].

К регулированию формирования R-петель имеет отношение и белок TDRD16A, более известный в медицинских кругах как SMNt (Survival of motor neuron, telomeric). Ген этого белка располагается в локусе 5q13.2 и является детерминирующим для спинальной мышечной атрофии. Недавно установлено, что симметрично диметилированный остаток аргинина (R1810me2s) в карбокситерминальном домене РНК-полимеразы II рекрутирует SMN. SMN взаимодействует также с сенатаксином. Предполагается, что R1810me2s, SMN и сенатаксин являются компонентами пути R-loop и контролируют терминацию транскрипции. Дефекты этого механизма могут способствовать развитию нейродегенеративных заболеваний, таких как, например, амиотрофический латеральный склероз [10].

**Заключение.** Показано, что многие белки из семейства TDRD способны узнавать и присоединяться к метилированным остаткам лизина и аргинина белков-лигандов и обеспечивать сборку мультибелковых комплексов, которые активируют либо репрессируют определенные участки хроматина. Кроме этого, белки TDRD могут иметь в своей структуре дополнительные каталитические домены, необходимые для осуществления эффекторных функций. Например, TDRD14A (KDM4A), TDRD14B (KDM4B), TDRD14C (KDM4C) – это лизин-специфические деметилазы. Tudor-домены необходимы для присоединения их к метилированным лизиновым остаткам гистонов H3K4, H3K9 и H4K20, а домены JmjC и JmjN наделяют белки деметилазной активностью по отношению к триметилированным лизиновым остаткам гистонов H3K9 и H3K36. Дальнейшее изучение специфичности и характера взаимодействий между различными TDRD и их белками-субстратами, а также выяснение того, каким образом изменения этих взаимодействий приводит к нарушению функционирования клеток, будет способствовать установлению терапевтических мишеней при лечении таких заболеваний, как нейродегенеративные и злокачественные. Данные о механизмах функционирования TDRD уже сейчас могут быть полезными для врачей и исследователей, заинтересованных в понимании генеза аномалий развития, наблюдаемых при хромосомных перестройках, затрагивающих места локализации TDRD.

#### **Литература**

1. Vaquero A., Loyola A., Reinberg D. The constantly changing face of chromatin // *Sci. SAGE KE.* – 2003. – P. re 4.
2. Lu R., Wang G. G. Tudor: a versatile family of histone methylation ‘readers’ // *Trends Biochem. Sci.* – 2013. – Vol. 38, N 11. – doi:10.1016/j.tibs.2013.08.002. (NIH-PA Author Manuscript).
3. Pek J. W., Anand A., Kai T. Tudor domain proteins in development // *Development.* – 2012. – Vol. 139, N 13. – P. 2255–2266.
4. Liu. K., Guo Y., Liu H. et al. Crystal Structure of TDRD3 and methyl-arginine binding characterization of TDRD3, SMN and SPF30 // *PLoS ONE.* – 2012. – Vol. 7, N 2. – P. e30375.

5. Yang Y., McBride K.M., Hensley S. et al. Arginine methylation facilitates the recruitment of TOP3B to chromatin to prevent R-loop accumulation // *Mol. Cell.* – 2014. – Vol. 53, N 3. – P. 484–497.

6. Corley M., Kroll K. L. The roles and regulation of Polycomb complexes in neural development // *Cell Tissue Res.* – 2015. – Vol. 359. – P. 65–85.

7. Stoll G., Pietiläinen O. P. H., Linder B. et al. Deletion of TOP3B, a component of FMRP-containing mRNPs, contributes to neurodevelopmental disorders // *Nat. Neurosci.* – 2013. – Vol. 16, N9. – P. 1228–1237 (Author Manuscript available in PMC).

8. Ahmad M., Xue Y., Lee S. K. et al. RNA topoisomerase is prevalent in all domains of life and associates with polyribosomes in animals // *Nucleic Acids Research.* – 2016. – doi: 10.1093/nar/gkw508.

9. Laisk-Podar T., Kaart T., Peters M., Salumets A. Genetic variants associated with female reproductive ageing – potential markers for assessing ovarian function and ovarian stimulation outcome // *Reprod. Biomed.* – 2015. – Vol. 31, N 2. – P. 199–209. (Pub. Med. Abstract).

10. Zhao D.Y., Gish G., Braunschweig U. et al. SMN and symmetric arginine dimethylation of RNA polymerase II C-terminal domain control termination // *Nature.* – 2016. – Vol. 529, N 7584. – P. 48–53 (Pub. Med. Abstract).

## TUDOR DOMAIN PROTEINS AS MODULATORS OF CHROMATIN ACTIVITY

**Sokolnik V.P.**

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

**Summary.** Over the past two decades, Tudor domain containing proteins (TDRD) have been linked to regulation of multiple aspects of RNA metabolism, chromatin modifications and the DNA damage response. Deregulation of Tudor-containing proteins is associated with certain human disorders. In the present review, we will focus on TDRD specific interactions to histone methylation marks and their involvement in human diseases.

**Keywords:** TDRD, histone methylation, PCL, 53BP1, SMN.

Поступила 01.09.2016

## СУБТЕЛОМЕРНАЯ ДЕЛЕЦИЯ 22q13.3: КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

**Хурс О.М., Зимовина Т.С., Калинина Е.А., Венчикова Н.А., Демидович Т.В.,  
Гончарова Е.Г.**

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

**Резюме.** Синдром микроделеции 22q13.3 (синдром Фелан-МакДермид) – хромосомное заболевание, которое характеризуется наличием неонатальной диффузной мышечной гипотонии, задержки умственного развития, выраженной задержки речевого развития, аутизма, черепно-лицевых дисморфий. Представлена клиничко-генетическая характеристика впервые установленного в Беларуси случая синдрома микроделеции 22q13.3, обусловленного спорадической

терминальной микроделецией длинного плеча хромосомы 22. Показана необходимость последовательного использования различных методов лабораторного исследования (кариотипирование, MLPA, FISH) для диагностики данного заболевания.

**Ключевые слова:** субтеломерная делеция 22q13.3, MLPA, FISH, неонатальная гипотония, задержка психоречевого развития.

**Введение.** Синдром микроделеции 22q13.3, также известный как синдром Фелан-МакДермид (ОММ 606232), возникает в результате утраты хромосомного материала дистальной части длинного плеча хромосомы 22 [1-3]. Частота встречаемости синдрома не определена до настоящего времени [1, 4]. К основным клиническим признакам заболевания относятся: диффузная неонатальная мышечная гипотония, задержка умственного развития средней или тяжелой степени, выраженная задержка речевого развития вплоть до отсутствия речи. У половины пациентов наблюдается аутизм или признаки аутичного поведения. Черепно-лицевые дисморфии включают долихоцефалию, крупные дисморфичные ушные раковины, широкие брови, длинные ресницы, одутловатые веки, удлинненные глазные щели, гипертелоризм, широкое переносье, уплощение средней трети лица, бульбообразную форму носа, пухлые щеки. Также отмечаются крупные пухлые кисти, диспластичные ногтевые пластинки на стопах [1-6]. Отсутствие специфических фенотипических признаков затрудняет клиническую диагностику заболевания, это приводит к тому, что во многих случаях синдром остается не диагностированным.

Мы представляем описание впервые установленного в Беларуси случая синдрома микроделеции 22q13.3, обусловленного спорадической терминальной микроделецией.

**Материалы и методы исследования.** Семья (ребенок, родители) обследована с использованием клинико-генеалогического, молекулярно-генетического (MLPA), цитогенетического, молекулярно-цитогенетического (FISH) методов.

Пренатальное ультразвуковое (УЗ) обследование плода выполнено на сканере VOLUSON 730 Expert с использованием трансабдоминального конвексного датчика 4-8 МГц.

Препараты метафазных хромосом получены из культивированных амниоцитов и лимфоцитов периферической крови согласно стандартным процедурам. Анализ кариотипа выполнен на GTG-окрашенных хромосомах (550-800 сегментов в гаплоидном наборе). FISH проведена с использованием флуоресцентной теломера-специфической ДНК-пробы на длинное плечо хромосомы 22: ToTelVision Mix3 (3p D3S4559) SG, 3q (D3S4560) SO, 22q (X58044, ACR, D22S1726) SO-SG, 22q11 SA) (Vysis-Abbott Molecular Inc, США), в соответствии с инструкцией МЗ РБ [7]. Анализ хромосом выполнен с помощью флуоресцентного микроскопа DMLB (Leica) при 1000-кратном увеличении.

Материалом для молекулярно-генетического анализа являлась геномная ДНК пробанда, выделенная из лимфоцитов периферической крови. Исследование проведено с помощью набора SALSA MLPA P036-E1 Human Telomere-3 probemix согласно инструкции компании производителя MRC-Holland (Нидерланды).

**Результаты исследования и обсуждение.** Медико-генетическое консультирование (МГК) и лабораторное обследование семьи проводилось в

связи с высоким риском обнаружения хромосомной патологии у плода по результатам комбинированного пренатального скрининга, а также наличием у ребенка выраженной пренатальной гипоплазии, врожденных пороков и особенностей развития, выявленных после рождения.

*Клиническое описание случая.* Пробанд – мальчик от 2-й беременности, осложненной гестозом 3 триместра. Брак неродственный, возраст матери на момент наступления беременности 34 года, отца – 38 лет. Семейный и репродуктивный анамнез в отношении генетической патологии не отягощен, 1-ая беременность закончилась рождением здорового мальчика. У женщины выявлены пиелонефрит, киста левого яичника. При комбинированном скрининге 1-го триместра установлен риск по синдрому Дауна 1:88 (Nt=2,21 мм). С целью исключения хромосомной патологии проведен амниоцентез, выполнен анализ кариотипа плода и установлен нормальный набор хромосом – 46,XY. При УЗ исследованиях во 2-м триместре выявлены умеренное многоводие, аномальное расположение вилочковой железы и скрещенные пальцы обеих кистей у плода. При обследовании в 35 недель зарегистрирована задержка внутриутробного развития I степени, множественные кисты сосудистых сплетений. Роды путем операции кесарево сечения в сроке 38 недель. Новорожденный имел пренатальную гипоплазию: масса тела 2500 г (3 р.с.), длина тела 48 см (<10 р.с.); окружность головы 33 см (25–50 р.с.).

Первичное МГК проведено в возрасте пробанда 4 суток. Наблюдались черепно-лицевые дисморфии: особенности формы черепа, диспластичные ушные раковины, антимонголоидный разрез и короткие узкие глазные щели, запавшее переносье, клювовидный нос с умеренной гипоплазией крыльев носа, углубленный фильтр, выраженная микроретрогения. Телосложение пропорциональное. Со стороны опорно-двигательного аппарата были отмечены короткая шея, spina bifida occulta C1, брахидактилия, особенности позиции пальцев: наложение II и V на III и IV пальцы, камптодактилия III-V пальцев, клинодактилия V пальцев кистей, четырехпальцевые складки, эквиноварусная установка стоп. Имели место нарушения формирования половой системы: гипоплазия мошонки и полового члена, головчатая гипоспадия. По результатам нейросонографического обследования обнаружено расширение желудочковой системы головного мозга, субэпендимальное кровоизлияние с обеих сторон, перивентрикулярный отек. По результатам эхокардиографического обследования выявлены дефект межпредсердной перегородки размером 3,5 мм на фоне аневризмы межпредсердной перегородки, открытый артериальный проток размером 2 мм, дисфункция аортального и митрального клапанов I-II степени, дополнительная хорда левого желудочка. По данным УЗ исследований размеры и структура тимуса в норме, патологии органов брюшной полости не обнаружено, установлена незрелость тазобедренных суставов.

При осмотре ребенка в 1 год 2 месяца наблюдалась задержка физического развития: масса 7,5 кг (<3 р.с.), рост 68 см (<10 р.с.), микроцефалия: окружность головы 44 см (3 р.с.). Мышечная гипотония. Выраженная задержка моторного развития: самостоятельно не сидит, не ползает, не встает, не ходит. Кисти ротированы кнаружи. Задержка психоречевого развития: не гулит, улыбается редко. Черепно-лицевые дисморфии: брахицефалия, персистирующий метопический шов в проекции лобной кости (рентгеновская компьютерная томография (РКТ)), выступающие лобные бугры, открытый большой родничок

(размеры 1x1,5 см), широкие брови, длинные редкие ресницы, асимметричные глазные щели, блефарофимоз, эпикант, расходящееся непостоянное косоглазие, запавшее переносье, умеренная гипоплазия крыльев носа, микроретрогения, высокое небо, тонкие губы, опущенные углы рта. Отмечалась неравномерная пигментация кожных покровов конечностей (участки гипо- и гиперпигментации). При обследовании головного мозга (РКТ) обнаружены перистирование полости промежуточного паруса, расширение боковых желудочков и переднего субарахноидального пространства. По данным электроннойромиографии признаки незрелости миелина. Патологии зрения и слуха не выявлено.

В связи с наличием выраженной задержки физического, психомоторного развития, врожденного порока сердца и отсутствием грубой хромосомной патологии проведено молекулярно-генетическое исследование (MLPA) с целью установления субтеломерных делеций хромосом. По результатам анализа была выявлена субтеломерная микроделеция длинного плеча хромосомы 22 сегмента 22q13.33 (делеция гена RABL2B, локализованного на расстоянии 0,1 Mb от теломеры). Для исключения унаследованной формы патологии выполнено молекулярно-цитогенетическое исследование (FISH) кариотипов родителей. Структурные перестройки хромосом (перицентрическая инверсия, реципрокная транслокация) с вовлечением сегмента 22q13.33 в кариотипах матери и отца не обнаружены (кариотипы 46,XX и 46,XY соответственно).

Симптомокомплекс, наблюдаемый у пробанда, соответствует фенотипическим признакам, описанным у пациентов с синдромом микроделеции 22q13.3. Отмечены характерные лицевые дисморфии. Мышечная гипотония, выраженная задержка моторного и психоречевого развития встречается в большинстве случаев синдрома [2, 3, 4, 5, 6]. В то же время задержка физического развития, в том числе пренатальная, которая наблюдается у нашего пробанда, не является характерным признаком и описана только у 9-13% пораженных детей [3, 6]. Различные аномалии головного мозга обнаруживаются в 70% случаев [2, 3]. Врожденный порок сердца диагностируется у 13–25% пациентов [2, 3].

В большинстве наблюдений (80–85%) утрата хромосомного материала сегмента 22q13.3 возникает в результате спорадических терминальных или интерстициальных делеций и микроделеций [1, 2, 3, 8]. В 15–20% причиной являются другие несбалансированные структурные перестройки хромосом: кольцевые хромосомы 22, дериваты от реципрокных транслокаций и рекомбинанты от перицентрических инверсий, до 50% которых наследуются от родителей – носителей соответствующих сбалансированных перестроек в кариотипе [1, 2, 3, 8]. В случаях унаследованной формы хромосомной перестройки у пробанда семья имеет высокий риск повторного рождения ребенка с такой патологией, что требует планирования специальных методов пренатального обследования плода при последующих беременностях.

В представленном наблюдении субтеломерная потеря хромосомного материала сегмента 22q13.3 возникла спорадически в результате терминальной делеции. Это позволяет говорить о низком риске повторения данного хромосомного заболевания в семье. Однако, в отношении синдрома микроделеции 22q13.3 следует учитывать возможность наличия гонадного мозаицизма при нормальном кариотипе у родителей, установленном при стандартном цитогенетическом исследовании [2]. Кроме того, в литературе

представлены описания случаев низкоуровневого мозаицизма по микроделеции 22q13.3 у фенотипически нормального родителя [1, 9].

**Заключение.** Синдром микроделеции 22q13.3 или синдром Фелан-МакДермид – одно из хромосомных заболеваний, фенотипический спектр которого активно изучается и продолжает уточняться, благодаря возможности применения современных лабораторных методов исследования и активному выявлению новых случаев. Данный синдром следует рассматривать при проведении клинической диагностики в группах пациентов с неонатальной мышечной гипотонией, с выраженной задержкой психического, речевого развития и аутизма неустановленной этиологии. Учитывая, что утрата хромосомного материала критического сегмента 22q13.3 может возникать в результате различных типов структурных перестроек, для диагностики синдрома Фелан-МакДермид необходимо последовательное использование различных методов лабораторного исследования.

### Литература

1. Phelan M.C. Deletion 22q13.3 syndrome / M.C. Phelan // *Orphanet J Rare Dis.* – 2008. – Vol. 3. – P. 14-19.
2. Phelan K, McDermid H.E. The 22q13.3 deletion syndrome (Phelan–McDermid syndrome) / K. Phelan, H.E. McDermid // *Mol Syndromol.* – 2011. – Vol. 2, № 3. – P. 186–201.
3. Phelan-McDermid syndrome: a review of the literature and practice parameters for medical assessment and monitoring / Kolevzon A. [et al.] // *J Neyr Dis.* – 2014. – Vol. 6. – P. 39-50.
4. Association between deletion size and important phenotypes expands the genomic region of interest in PhelanMcDermid syndrome (22q13 deletion syndrome) / Sarasua S.M. [et al.] // *J Med Genet.* – 2011. – Vol. 48. – P. 761-766.
5. 22q13.2q13.32 genomic regions associated with severity of speech delay, developmental delay, and physical features in Phelan–McDermid syndrome / Sarasua S.M. [et al.] // *Genet Med.* – 2014. – Vol. 16, № 4. – P. 318-328.
6. Clinical and genomic evaluation of 201 patients with Phelan-McDermid syndrome / Sarasua S.M. [et al.] // *Hum Genet.* – 2014. – Vol. 133, № 7. – P. 847-859.
7. Молекулярно-цитогенетический метод флуоресцентной in situ гибридизации (FISH) в диагностике сложных форм хромосомной патологии: инструкция по применению: утв. МЗ РБ 12.02.10, рег. № 118-1109 / А.Д. Политько, И.В. Наумчик, О.М. Хурс, Л.В. Исакович // *Современные методы диагностики, лечения и профилактики заболеваний: сб. инструктивно-методических док. / МЗ РБ, РНМБ; редкол.: В.И. Жарков [и др.]. – Минск, 2010. – Вып. 11, Т. 2. – С. 174–184.*
8. Molecular Mechanisms Generating and Stabilizing Terminal 22q13 Deletions in 44 Subjects with Phelan/McDermid Syndrome / M.C. Bonaglia [et al.] // *PLOS Genetics.* – 2011. – Vol. 7, № 7. – P. 1-12.
9. Bonaglia M.C. Mosaic 22q13 deletions: evidence for concurrent mosaic segmental isodisomy and gene conversion / M.C. Bonaglia [et al.] // *Eur J Hum Genet.* – 2009. – Vol. 17. – P. 426 – 433.

## THE 22q13.3 DELETION SYNDROME: CLINICAL AND GENETIC CHARACTERISTIC

**Khurs O.M., Zimovina T.S., Kalinina E.A., Venchikova N.A., Demidovich T.V.,  
Hancharova A.G.**

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

**Summary.** The 22q13.3 deletion syndrome (Phelan-McDermid syndrome) is the chromosomal disease characterized by neonatal hypotonia, intellectual disability, severe delayed speech, autism, dysmorphic features. Clinical and genetic characteristic of case with 22q13.3 deletion syndrome due to de novo terminal microdeletion was presented. This form syndrome was determined for the first time in Belarus. It is shown necessity to use different methods (karyotyping, MLPA, FISH) for diagnostics.

**Keywords:** terminal microdeletion 22q13.3, MLPA, FISH, neonatal hypotonia, intellectual and speech disability.

Поступила 20.09.2016



## 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:

**1) НАЗВАНИЕ СТАТЬИ – ПЕЧАТАЕТСЯ ПРОПИСНЫМИ БУКВАМИ БЕЗ СОКРАЩЕНИЙ ЖИРНЫМ ШРИФТОМ;**

**2) фамилии и инициалы авторов – указываются ниже строчными буквами жирным шрифтом;**

*3) 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 «материал и методы исследований» обязательно сообщать о соблюдении правил работ с использованием экспериментальных животных (для экспериментальных исследований), а также указать использованные методы статистической обработки данных.

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 Word (\*.DOC). Название файла должно содержать фамилию и инициалы первого автора и первые два слова

названия статьи на русском языке (например, Сидоров ИИ\_Способ получения.doc). Иллюстрации предоставляются дополнительно на отдельных файлах: графики и диаграммы – в табличном редакторе Excel с исходными данными и возможностью их дальнейшего редактирования, фотографии и

рисунки – в формате файлов JPG или TIF с разрешением 300 dpi (8-бит, оттенки серого).

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. 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 г.

Выпуск 9

Ответственный редактор И.В. Курлович  
Компьютерная верстка Д.П. Сиянский

Подписано в печать 26.12.2016. Формат 60x84/16

Бумага офсетная. Ризография.

Усл. печ. л. 18,67. Уч.-изд. л. 19,11.

Тираж 115 экз. Заказ 4240.

Выпущено по заказу ГУ РНПЦ «Мать и дитя»

Полиграфическое исполнение:

Общество с ограниченной ответственностью «Медисонт».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изделий №1/142 от 09.01.2014. №2/34 от 23.12.2013.  
Ул. Тимирязева, 9, 220004, Минск.