

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

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

СОВРЕМЕННЫЕ ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ
МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ
В РЕШЕНИИ ПРОБЛЕМ
ДЕМОГРАФИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ

СБОРНИК НАУЧНЫХ ТРУДОВ
выпуск 8

Минск
2015

Редакционная коллегия:

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

Члены редакционной коллегии:

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

С"78 **Современные** перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. науч. тр. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя»; редкол.: К.У. Вильчук [и др.]. — Минск: Медисонт, 2015. — Вып. 8. — 320 с.

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 способам профилактики, диагностики, лечения, инновационным технологиям, организационным мероприятиям по снижению материнской, перинатальной, младенческой и детской смертности, заболеваемости женщин и детского населения. Рассматриваются основные аспекты патологии неонатального периода, кардиологии, неврологии, нефрологии, онкологии и пульмонологии детского возраста. Сборник адресуется врачам-специалистам акушерам-гинекологами, неонатологами, педиатрам и генетикам, а также организаторам здравоохранения, научным работникам и студентам медицинских университетов.

УДК 614.2+618.1/.2+314
ББК 79088- 820

© Составление. ГУ «РНПЦ "Мать и дитя"», 2015.
© Оформление. "€ " \$ " " \$, 2015.

СОДЕРЖАНИЕ

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ.....	8
Акулич Н.С., Савицкая В.М., Левченкова М.А., Шуманская М.С. ВИРУСНОЕ ПОРАЖЕНИЕ ШЕЙКИ МАТКИ: МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ.....	8
Артёмчик Т.А., Крастелёва И.М. ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ В СИСТЕМЕ «МАТЬ-ПЛАЦЕНТА-ПЛОД», ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ И ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ ПЛАЦЕНТЫ.....	17
Барановская Е.И., Зиновик А.В., Гусина Н.Б. СОДЕРЖАНИЕ ТРОМБОСПОНДИНА В КРОВИ БЕРЕМЕННЫХ С ГИПЕРТЕНЗИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ.....	20
Белуга М.В. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОГЛОБУЛИНА ЧЕЛОВЕКА В КОМПЛЕКСНОЙ ВНУТРИУТРОБНОЙ ТЕРАПИИ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПЛОДА.....	24
Ганчар Е.П., Кажина М.В. ОЦЕНКА ОКСИДАТИВНОГО СТАТУСА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ.....	29
Камлюк А.М., Крупа С.Г., Мурза Т.А. РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЭНДОМЕТРИЯ ЭСТРОГЕНАМИ В ФЕРТИЛЬНОМ ЦИКЛЕ.....	33
Камлюк А.М., Дусь И.Л., Гракович Л.Г. ВАГИНАЛЬНЫЕ ГЕЛИ ПРОГЕСТЕРОНА — ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЛЯ ПОДДЕРЖКИ ЛЮТЕИНОВОЙ ФАЗЫ В ЦИКЛАХ ЭКО.....	37
Курлович И.В., Zubовская Е.Т., Светлицкая С.Г., Вильчук К.У., Белуга М.В., Нагибович С.Ю., Митрошенко И.В., Юркевич Т.Ю., Блыга З.В., Демидова Р.Н. КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОБЩЕКЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ КРОВИ И МОЧИ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН.....	42
И.В. Курлович, Э.В. Дашкевич, В.В. Римашевский, М.В. Белуга, Р.Н. Демидова, Е.Т. Зубовская, И.В. Митрошенко, Т.Ю. Юркевич, Л.Ф. Овчинникова СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ИНФУЗИОННО-ТРАНСФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОК С АКУШЕРСКИМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ.....	52
Курлович И.В., Zubовская Е.Т., Светлицкая С.Г., Вильчук К.У., Белуга М.В., Нагибович С.Ю., Митрошенко И.В., Юркевич Т.Ю., Блыга З.В., Демидова Р.Н. КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ БИОХИМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ КРОВИ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН.....	61

Курлович И.В., Zubовская Е.Т., Свeглицкая С.Г., Вильчук К.У., Белуга М.В., Нагибович С.Ю., Митрошенко И.В., Юркевич Т.Ю., Блыга З.В., Демидова Р.Н. КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИССЛЕДОВАНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН	68
Курлович И.В., Белуга М.В. , Митрошенко И.В., Zubовская Е.Т., Юркевич Т.Ю., Демидова Р.Н., Ткачев А.В., Ильич И.Г. ПРЕГРАВИДАРНАЯ ПОДГОТОВКА, ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЖЕНЩИН С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	74
Кухарчик Ю.В., Гутикова Л.В., Кухарчик И.В. РАЦИОНАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ТЕРАПИИ УГРОЗЫ САМОПРОИЗВОЛЬНОГО ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ	81
Лемешевская Т.В., Прибушена О.В. ВОЗМОЖНОСТИ РАННЕГО ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ГЕСТОЗА ПО МАРКЕРАМ КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕНАТАЛЬНОГО СКРИНИНГА ПЕРВОГО ТРИМЕСТРА БЕРЕМЕННОСТИ	85
Милош Т.С., Максимович Н.Е., Дремза И.К. СОСТОЯНИЕ ДЫХАТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ МИТОХОНДРИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА В УСЛОВИЯХ ХИРУРГИЧЕСКОЙ МЕНОПАУЗЫ	90
Милош Т.С. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЬНЯНОГО МАСЛА В КОРРИГИРОВАНИИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА И МОРФОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ МЕНОПАУЗЕ	96
Михалевич С.И., Семенчук В.Л. БЕРЕМЕННОСТЬ МОНОХОРИАЛЬНОЙ ДВОЙНЕЙ: ОСЛОЖНЕНИЯ, ДИАГНОСТИКА, ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ И МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ	101
Михалевич С.И., Ещенко А.В. РОЛЬ МАГНИЯ В РАЗВИТИИ GESTАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ЖЕНЩИН С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ	108
Михалевич С.И., Ещенко А.В. ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ НА ФОНЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА.....	114
Недень Л.Ч., Ходжаев А.В. ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЯ ДЕПРЕССИИ У ПАЦИЕНТОВ ПО ШКАЛЕ БЕКА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ АНАЛЬГЕЗИИ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ.....	121
Недень Л.Ч., Римашевский В.В. ВЛИЯНИЕ ВИДА АНАЛЬГЕЗИИ НА ТЕЧЕНИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА ОПЕРАЦИИ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ У БЕРЕМЕННЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ I ТИПА.....	128

Недень Л.Ч., Римашевский В.В., Ходжаев А.В. РАСХОД АНАЛЬГЕТИКОВ, ХАРАКТЕРИСТИКА ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ И УДОВЛЕТВОРЕННОСТЬ АНАЛЬГЕЗИЕЙ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПРИ КЕСАРЕВОМ СЕЧЕНИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ.....	139
Недень Л.Ч., Римашевский В.В. ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТОДОВ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ АНАЛЬГЕЗИИ ПРИ ОПЕРАТИВНОМ РОДРАЗРЕШЕНИИ БЕРЕМЕННЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ	147
Панкратова О.А., Римашевский В.В., Курлович И.В. ОСОБЕННОСТИ ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ ПЛАЦЕНТ У ПАЦИЕНТОК С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА	159
Павлюкова С.А., Савицкая В.М., Шишко Ю. А. ФАКТОРЫ РИСКА РОДОВОГО ТРАВМАТИЗМА ПЛОДА	162
Савицкая В.М., Акулич Н.С., Терешко Е.В., Павлюкова С.А., Ниделько А.А. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ТРОМБОФИЛИИ В НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ	167
Савицкая В.М., Коршикова Р.Л., Павлюкова С.А., Акулич Н.С. УРОГЕНИТАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ: ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН	176
Савицкая В. М., Павлюкова С.А, Новик М. Н. ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЖЕНЩИН С РУБЦОМ НА МАТКЕ	183
Семенчук В.Л., Ващилина Т.П. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПРЕЭКЛАМПСИИ СРЕДНЕЙ И ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ	187
Семенчук В.Л., Белуга М.В., Ващилина Т.П. ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН, ПЕРЕНЕСШИХ ВНУТРИУТРОБНУЮ КОРРЕКЦИЮ АНТЕНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ ПЛОДА	191
Сушкова О.С., Курлович И.В. СОНОЭЛАСТОГРАФИЯ: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В АКУШЕРСТВЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	195
Ходжаев А.В., Недень Л.Ч. ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ ТРЕВОГИ У ПАЦИЕНТОВ ПО ШКАЛЕ ШИХАНА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ АНАЛЬГЕЗИИ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ.....	200
НЕОНАТОЛОГИЯ И ПЕДИАТРИЯ	208
Глинская Т.Н., Щавелева М.В. ФОРМИРОВАНИЕ КОНТИНГЕНТА ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ, СОСТОЯЩЕГО НА ДИСПАНСЕРНОМ УЧЕТЕ ПО ПОВОДУ ЗАБОЛЕВАНИЙ.....	208

Гнедько Т.В., Берестень С.А., Рожко Ю.В., Капура Н.Г., Мезян С.М. СОДЕРЖАНИЕ ОСНОВНЫХ РЕГУЛЯТОРОВ ОСТЕОГЕНЕЗА У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С НАРУШЕНИЕМ ФОРМИРОВАНИЯ ТАЗОБЕДРЕННЫХ СУСТАВОВ	213
Гнедько Т.В., Курлович И.В., Белуга М.В., Берестень С.А. НЕОНАТАЛЬНОЕ ЗДОРОВЬЕ МЛАДЕНЦЕВ, РОЖДЕННЫХ ПОСЛЕ ВНУТРИУТРОБНОЙ ГЕМОТРАНСФУЗИИ	218
Гнедько Т.В., Улезко Е.А., Берестень С.А., Дубровская И.И. ОЦЕНКА ТАЗОБЕДРЕННЫХ СУСТАВОВ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ	225
Гольдинберг Б.М., Климович О.В. ПРОИЗВОДСТВО И ПРИМЕНЕНИЕ НОВЫХ БЕЗОПАСНЫХ КОМПОНЕНТОВ КРОВИ ДЛЯ НОВОРОЖДЕННЫХ	231
Горбач Л.А. АДАПТАЦИОННЫЕ РЕАКЦИИ У ДЕТЕЙ С ЛАТЕНТНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ	236
Зубовская Е.Т., Девялтовская М.Г., Митрошенко И.В., Вильчук В.К., Бобович А.А., Гущинская М.Г. СПОСОБ ДИАГНОСТИКИ НАЛИЧИЯ ЛАТЕНТНОЙ СОЧЕТАННОЙ ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНОЙ ХЛАМИДИЙНОЙ, ГЕРПЕСВИРУСНОЙ И СТРЕПТОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ	243
Капура Н.Г., Гнедько Т.В., Берестень С.А. СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНОЧНОЙ ФУНКЦИИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С НЕОНАТАЛЬНОЙ ЖЕЛТУХОЙ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ХОЛЕСТАЗОМ	249
Криштафович А.А., Девялтовская М.Г. НАРУШЕНИЯ ОСАНКИ У ДЕТЕЙ	254
Прилуцкая В.А., Сапотницкий А.В., Горячко А.Н., Бутыгина В.Л., Уварова Е.В. ОБОСНОВАНИЕ ВНЕДРЕНИЯ СИМУЛЯЦИОННОГО ОБУЧЕНИЯ ОСНОВАМ НЕОНАТОЛОГИИ В ПЕДАГОГИЧЕСКУЮ ПРАКТИКУ	257
Симченко А.В., Девялтовская М.Г. ВЛИЯНИЕ ГИПЕРБАРИЧЕСКОЙ ОКСИГЕНАЦИИ НА СОКРАТИТЕЛЬНУЮ СПОСОБНОСТЬ СЕРДЦА У МЛАДЕНЦЕВ С ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ	259
Смычек В.Б., Филипович Е.К. МЕТОДИКА СБОРА ДАННЫХ И ПОСТАНОВКА ДИАГНОЗА ГОЛОВНОЙ БОЛИ НАПРЯЖЕНИЯ У ДЕТЕЙ	263
Чайченко Т.В., Рыбка Е.С. НЕОНАТАЛЬНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ НАРУШЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ИНСУЛИНУ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ	268

Шалькевич Л.В., Кудлач А.И. КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ФОРМИРОВАНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ЭПИЛЕПСИИ У ДЕТЕЙ.....	272
МЕДИЦИНСКАЯ ГЕНЕТИКА.....	277
Головатая Е.И. ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ТРИСОМИИ 9 В КЛЕТКАХ АСПИРАТА ВОРСИН ХОРИОНА.....	277
Головатая Е.И. ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА МОЗАИЧНОЙ ФОРМЫ ТРИСОМИИ 2-й ХРОМОСОМЫ В ПЕРВОМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ.....	281
Громько О.А., Головатая Е.И., Егорова Т.М., Крицкая Т.М. ДИАГНОСТИКА НЕСБАЛАНСИРОВАННОГО КАРИОТИПА У ПЛОДА В РЕЗУЛЬТАТЕ СЕГРЕГАЦИИ 3:1 С МОНОСОМИЕЙ ПРИ НОСИТЕЛЬСТВЕ РЕЦИПРОКНОЙ ТРАНСЛОКАЦИИ.....	285
Зобикова О.Л., Прибушена О.В. ГОЛОПРОЗЭНЦЕФАЛИЯ: ДИАГНОСТИКА, МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТОВАНИЕ	289
Ильина Е.Г., Ершова-Павлова А.А., Карпенко Г.А., Ринкевич Е.П., Хмель Р.Д., Наумчик И.В. АНОМАЛИИ РАЗВИТИЯ МОЗЖЕЧКА: ПОПУЛЯЦИОННЫЕ, КЛИНИЧЕСКИЕ И ГЕНЕАЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ	293
Сокольник В.П. СПИНАЛЬНАЯ МЫШЕЧНАЯ АТРОФИЯ: ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНТИСМЫСЛОВЫХ ОЛИГОНУКЛЕОТИДОВ ДЛЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ СТРАТЕГИИ	298
Прибушена О.В., Семенчук В.Л., Плевако Т.А., Хурс О.М., Бойша А.С. СЕЛЕКТИВНАЯ РЕДУКЦИЯ ПЛОДА С СИНДРОМОМ ДАУНА ВО 2-м ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ, НАСТУПИВШЕЙ В РЕЗУЛЬТАТЕ ЭКО ...	303
Прибушена О.В., Можейко Л.Ф. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИНВАЗИВНЫЕ ПРЕАТАЛЬНЫЕ ПРОЦЕДУРЫ ПРИ МНОГОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ.....	308

ВИРУСНОЕ ПОРАЖЕНИЕ ШЕЙКИ МАТКИ: МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ

Акулич Н.С., Савицкая В.М., Левченкова М. А., Шуманская М. С.
*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск,
Республика Беларусь*

Резюме. В данной статье представлены методы диагностики, лечения и профилактики вирусного поражения шейки матки. В связи с тем, что происходит омоложение патологии шейки матки, необходимы наиболее ранняя диагностика, своевременное лечение с использованием современных методов, активное внедрение профилактики, а особенно вакцинопрофилактики.

Ключевые слова. Вирусное поражение шейки матки, диагностика, методы лечения и профилактики, вакцинопрофилактика.

В настоящее время вирусное поражение шейки матки является глобальной медико-социальной проблемой и предметом серьезных исследований среди акушеров-гинекологов, онкологов, педиатров, иммунологов, эпидемиологов. Актуальность данной проблемы обусловлена увеличением частоты фоновых и предраковых заболеваний шейки матки, тенденцией к росту частоты данного заболевания, высокой контагиозностью вируса и высоким онкогенным потенциалом возбудителей.

В Республике Беларусь наметилась общая тенденция к стабилизации частоты заболеваемости раком шейки матки. Среди всех выявленных в нашей стране злокачественных новообразований, у 25–40% женщин вирусное поражение шейки матки обнаруживают в запущенной (3–4) стадии.

С целью профилактики и ранней диагностики патологии шейки матки всем женщинам необходимо посещать гинеколога 1 раз в год. Некоторые гинекологические заболевания протекают незаметно и безболезненно, без неприятных выделений, нарушений менструального цикла, и диагностировать их может только при осмотре. К таким скрытым заболеваниям относится вирусное поражение шейки матки — поражение вирусом многослойного плоского эпителия.

Среди гинекологических заболеваний во всем мире вирусное поражение шейки матки (ВПШМ) занимает второе место. В настоящее время данная патология все чаще встречается у молодых и нерожавших девушек, то есть происходит процесс омоложения данной патологии. Внедрение новых методов лечения и профилактики ВПШМ, в частности вакцинопрофилактики, является актуальным с точки зрения сохранения репродуктивного здоровья женщин.

Одним из возбудителей патологии шейки матки является папилломавирусная инфекция (ПВИ). ПВИ — наиболее распространенная инфекция, передающиеся половым путем. Инфицирование сексуально активного населения планеты составляет 20–60%. По данным Всемирной организации здравоохранения, за последнее десятилетие число инфицированных вирусом

папилломы человека увеличилось более чем в 10 раз и составляет 23,5% населения. Передача ВПЧ сексуальному партнеру происходит у 46–67%.

ВПЧ-инфекция, в 70–90% случаев носит транзитный характер, особенно в молодом возрасте, то есть вирус элиминирует из организма. У 20% ВПЧ внедряется в эпителий шейки матки. Его персистенция в последующем и является причиной возникновения изменений, которые приводят к развитию рака.

Наиболее уязвимой группой в инфицированности вирусом папилломы человека (ВПЧ) являются подростки, так как в настоящее время превалирует ранний половой дебют.

В связи с ранним половым дебютом вакцинацию лучше проводить до начала половой жизни. Вакцинация является наиболее эффективным средством первичной профилактики ВПЧ-инфекции. В настоящее время, вакцина одобрена в 106 странах, включая 27 стран — членов Евросоюза, США и Австралию. В ряде зарубежных стран вакцинация против ВПЧ включена в Национальные программы иммунизации. Мировой опыт применения этих вакцин в течение нескольких лет показал безопасность и высокую профилактическую эффективность.

На базе УЗ «4 женской консультации» и УЗ «1 ГКБ» г. Минска был проведен ретроспективный анализ стационарных и амбулаторных карт пациенток с ВПШМ за период 2009–2013 годы, рассмотрены методы диагностики, лечения и профилактики, а также изучены амбулаторные карты девочек, которым проводилась вакцинопрофилактика за период 2012–2014 гг. Малая выборка представляла собой 30 медицинских карт в каждом исследованном году.

Выборка медицинских карт происходила случайным методом.

Цель работы: анализ основных аспектов диагностики, лечения и профилактики ВПШМ; обоснование необходимости проведения профилактики среди детского населения.

Задачи:

- определить возраст пациенток с данной патологией;
- проанализировать сочетание ВПШМ с другими воспалительными процессами;
- определить основные современные методы лечения патологии шейки матки;
- определить методы профилактики ВПШМ.

Методы диагностики ВПШМ:

- сбор анамнеза и осмотр шейки матки в зеркалах;
- онкоцитология и мазок на флору;
- биопсия;
- расширенная кольпоскопия шейки матки;
- раздельное диагностическое выскабливание (РДВ);
- выявление и лечение других генитальных инфекций.

Сбор анамнеза включал в себя жалобы пациентки (характер выделений из половых путей, наличие контактных кровянистых выделений), семейный анамнез (наличие онкозаболеваний у близких родственников), характер менструальной и детородной функций, перенесенные гинекологические заболевания (сроки и длительность выявления ВПШМ: при первом осмотре гинеколога, до первой беременности, после завершения беременности). При осмотре в зеркалах

оценивали размеры и форму шейки матки, состояние эпителия, характер выделений.

Вместе с пациенткой необходимо обследовать и ее партнера.

Если у женщины выявлялись другие инфекции или дисбиоз влагалища, назначалось соответствующее лечение.

В результате проведенного исследования выявлено наличие сопутствующего воспалительного процесса (рис.1):

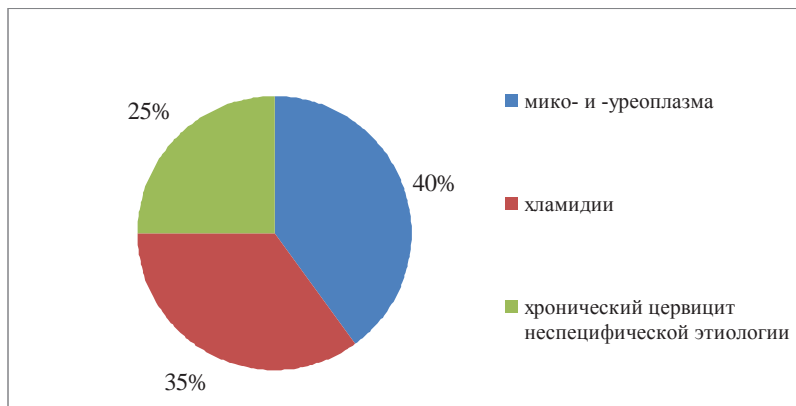


Рисунок 1 — Инфекции, обуславливающие воспалительный процесс

Онкоцитология является основным методом скрининга для выявления дисплазии и рака шейки матки. Метод основан на морфологическом исследовании эпителиальных клеток слизистой оболочки шейки матки и цервикального канала и позволяет оценить структуру и клеточный уровень повреждения тканей, попавших в мазок. Метод неинвазивен, информативен, рекомендован ВОЗ для использования в качестве скринингового теста.

При расширенной кольпоскопии в подавляющем большинстве случаев делают только две пробы — с 3 % уксусной кислотой и с раствором Люголя. Данных тестов вполне достаточно для установления точной локализации участков патологического процесса в эпителии шейки матки, а также для отличия доброкачественных заболеваний от злокачественных.

Биопсия шейки матки — прижизненное взятие небольшого объема ткани влагалищной части шейки матки для микроскопического исследования с диагностической целью. Только с помощью этого исследования можно узнать, не имеется ли в шейке матки раковых или предраковых аномалий, или речь идет о вирусной патологии. Результаты данного исследования позволяют назначить адекватную терапию имеющегося состояния.

Раздельное лечебно-диагностическое выскабливание шейки и полости матки используют для получения материала с последующим его гистологическим исследованием. Именно биопсия помогает поставить точный диагноз.

В результате проведенных исследований выявлено, что наиболее часто ВПШМ обуславливают ВПЧ (85%), ВПГ (9%), ВПГ+ВПЧ (6%).

В результате проведенного анализа выявлено, что в настоящее время наблюдается рост ВПШМ в возрасте 21–30 лет (таблица 1). Данный факт подтверждает необходимость проведения вакцинации у девушек до начала половой жизни, так как частота встречаемости предраковых заболеваний шейки матки преимущественно определяется у женщин репродуктивного возраста.

Таблица 1 — Распределение ВПШМ по возрастам

Года Возраст	2009	2010	2011	2012	2013
21–30	2	5	8	10	13
31–40	7	9	11	9	6
41–50	7	5	6	5	2
51–60	7	2	3	4	5
61 и старше	7	9	2	1	4
Итого	30	30	30	30	30

Наиболее часто в последние годы диагностируется дисплазия шейки матки 2-й степени (рисунок 2). Умеренная дисплазия шейки матки (CIN II) — процесс охватывает до двух третей толщи слизистой, при этом структурные клеточные изменения более выражены, чем при CIN I. В этой стадии нередко отмечают нарушение полярности расположения слоев эпидермиса (рисунок 3).

Дисплазия шейки матки 3 степени остается почти на том же уровне выявления, как и в предыдущие годы (рисунок 2). Патологические изменения охватывают практически всю слизистую, четкое разделение по слоям исчезает, все клеточные образования имеют выраженные признаки атипичности, зачастую сходные с онкологическими. Непринятие своевременных мер повышает вероятность появления злокачественных новообразований. В некоторых источниках можно встретить достаточно откровенную терминологию — неинвазивный рак. Распространение патологических процессов не проникает в ткани и кровеносные сосуды, отделенные базальной мембраной (рисунок 3).

Дисплазия шейки матки 1 степени (CIN I) носит волнообразный характер, так как анализируя данные стационарных и амбулаторных карт за 2009–2013.

CIN I — является начальной формой патологии. В этой стадии заболевания атипичные процессы развиваются лишь в нижнем, базальном слое, не распространяясь на промежуточный и на ткани, находящиеся под базальной мембраной (рисунок 3).

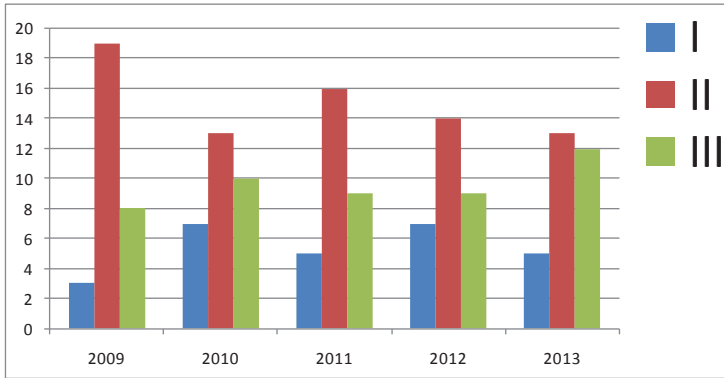


Рисунок 2 — Степень выраженности дисплазии



Рисунок 3 — Степени дисплазий шейки матки

Кольпоскопическая картина гистологически подтвержденная диагнозом

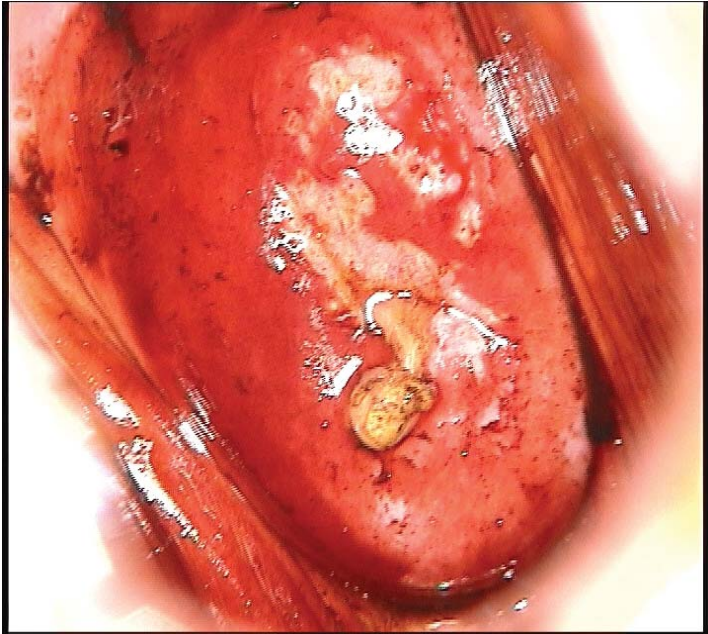


Рисунок 4 — CIN I



Рисунок 5 — CIN II

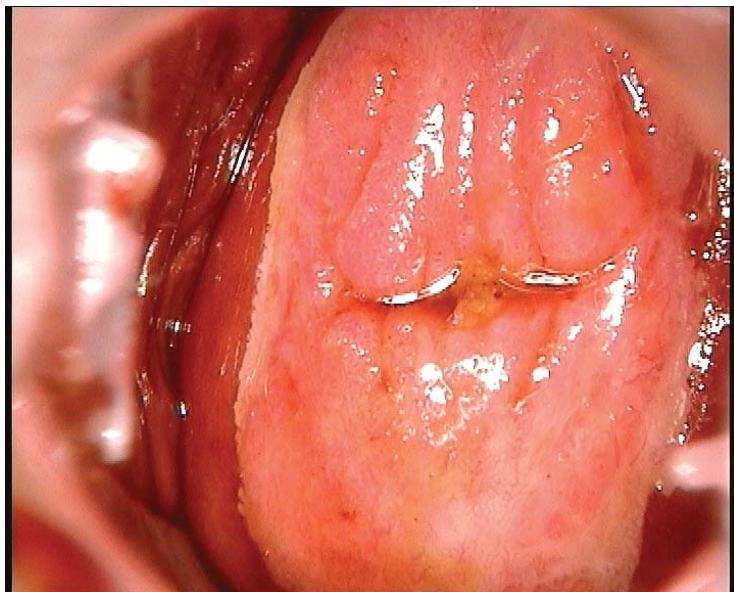


Рисунок 6 — CIN III

Современные методы лечения шейки матки

В современном мире медицина располагает многообразными методами лечения заболеваний шейки матки. Электроток и криовоздействие раньше являлись наиболее распространенными методами лечения патологии шейки матки. При использовании в практике были выявлены отрицательные свойства и недостатки каждого из предложенных методов, что заставило искать новые высокотехнологические, щадящие методы воздействия. В лечении данной патологии применяется медикаментозные и хирургические методы.

В результате проведенных исследований выявлено, что местное лечение проводилось следующими препаратами: рувидон, бетадин, полижинакс, индометацин, тержинал и другие.

В комплексном лечении назначалась этиотропная антибактериальная терапия в зависимости от выявленного возбудителя.

Противовирусное лечение: раствор для внутривенного введения панавир.

Хирургическое лечение:

- радиоволновая хирургия (аппарат «Сургитрон» зарегистрированный в Республике Беларусь, 90%);
- химическая коагуляция (прижигание «Солковагином» 5%);
- ампутация шейки матки по Штурмдорфу (хирургическое конусовидное иссечение измененных тканей, 3%);
- лазеровапоризация (использование нефокусированного пучка лазерного излучения минимальной мощности, 1%);
- экстирпация матки (0,8%);
- диатермоэлектроэксцизия шейки матки (0,1%).

Профилактика

Профилактика ВПШМ проводится у нескольких групп пациенток:

- профилактика у детей и подростков;
- профилактика у женщин репродуктивного возраста;
- профилактика у женщин с патологией шейки матки.

Профилактика ВПШМ у детей и подростков:

– пропаганда ЗОЖ (отказ от вредных привычек, регулярные осмотры у гинеколога, информирование об инфекциях, передаваемых половым путем и их последствиях);

– вакцинация против ВПЧ: существуют две вакцины «Гардасил »и «Церварикс»;

– воспитание ответственности в вопросе выбора половых партнеров.

Профилактика ВПШМ у женщин репродуктивного возраста:

– пропаганда ЗОЖ, (отказ от вредных привычек, регулярные осмотры у гинеколога, информирование об инфекциях, передаваемых половым путем и их последствиях);

– диспансерное наблюдение (профилактический осмотр гинеколога 1 раз в год);

– скрининговая диагностика с целью обнаружения предраковых заболеваний;

– своевременное лечение.

Профилактика ВПШМ у женщин с патологией шейки матки:

– ЗОЖ (отказ от вредных привычек, регулярные осмотры у гинеколога);

– диспансерное наблюдение (посещение гинеколога 1 раз в полгода);

– медикаментозная терапия и иные способы лечения патологии шейки матки.

Вакцинопрофилактика:

– вакцина против ВПЧ относится к первичной профилактике заболевания.

Опыт использования в мире в настоящее время 10 лет;

– существуют 2 вакцины:

- четырехвалентная «Гардасил» (внесена в Национальный календарь вакцинации подростков США, Австралии). Вакцина обладает не только 99% эффективностью в отношении 16 и 18 типов ВПЧ, но и перекрестной защитой в отношении еще 10 онкогенных типов ВПЧ, включая 31 и 45;
- двухвалентная «Церварикс» (доказана 100% эффективность для профилактики CIN и персистирующей ПВИ);

– рекомендуется начинать вакцинацию до начала половой жизни;

– начинаем с оценки состояния иммунной системы пациентки, изучаем наследственную предрасположенность к вирусному поражению шейки матки, проводим полное клиническое обследование — только потом начинаем вакцинацию. Вакцинопрофилактика проводилась девочкам в возрасте от 9–17 лет, средний возраст 12 ± 1 год.

Профилактика против ВПЧ — важное направление в современной медицине. По опыту стран, где регулярно проводятся профилактические мероприятия, в том числе и вакцина профилактика, показывает снижение заболеваемости вирусным поражением шейки матки и смертности от рака шейки матки. Программа

вакцинации против ВПЧ дает также возможность усилить профилактические меры против ИППП в целом, поскольку в ходе ее реализации подростков убеждают отложить начало половой жизни на более поздний срок и пользоваться презервативами.

Выводы

1. Вирусное поражение шейки матки диагностируется чаще у женщин в возрасте 21–30 лет, что говорит об омоложении патологии.

2. ВПШМ обусловлено ВПЧ, ВПГ, ВПГ+ВПЧ, и часто сочетается с воспалительными процессами, вызванными хламидиями, микоплазмой и уреоплазмой.

3. Одним из основных методов лечения патологии ВПШМ является радиоволновая хирургия.

4. Средний возраст девочек, которым проводилась вакцинопрофилактика с 12 ± 1 год.

Литература

1. Исаков В.А., Ермоленко Д.К., Ермоленко Е. И. Герпесвирусные и папилломавирусные инфекции / Инфекции, передаваемые половым путем / Под ред. В.А. Аковбяна, В.И. Прохоренкова, Е.В. Соколовского. Учебное пособие для системы послевузовского профобразования врачей. М: Медиа Сфера 2007; 448–513.

2. Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий. Рук-во для врачей. М: «Триада-Х» 2003;19–23.

3. Кулаков и соавт. Современные подходы к диагностике папилломавирусной инфекции гениталий женщин и их значение для скрининга рака шейки матки // Гинекология 2000; 1; 2; 4–6.

4. Минкина Г.Н. Вакцинопрофилактика рака шейки матки и других заболеваний, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2007; 6; 47–51.

5. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки. // Рук-во для врачей. М: Гэотар-Медиа 2005; 7–12.

6. Семенов Д.М., Занько С.Н., Дмитраченко Т.И. Папилломавирусная инфекция (клинико-патогенетические особенности, лечение, профилактика). Учебно-методическое пособие. СПб: Диалект 2008; 83.

7. Роговская С.И. Папилломовирусная инфекция у женщин и патология шейки матки. // Руководство для врачей. М: Гэотар-Медиа2005; 7–12.

8. Русакевич П.С. Акушерство и гинекология / П.С.Русакевич — Литвинова: Медицинское информационное агентство, 2006. — 144 с.

9. Папилломавирусная инфекция у беременных / В.И.Краснопольский, Л.С. Логутова, Н.В. Зараченцева, В.В. Малиновская и др. // Информативно-методическое письмо. Москва, 2012. — С.16.

10. Папилломавирусная инфекция у девочек подростков / В.И.Краснопольский, Л.С. Логутова, Н.В. Зараченцева, В.В. Малиновская и др. // Информативно-методическое письмо. Москва, 2012. — С. 24.

11. Патология влагалища и шейки матки / В.И.Краснопольский, В.Е.Радзинский, С.Н.Буякова, И.Б. Манухин, Н.И. Кондриков. — М.: Медицина,1997. — 128 с.

12. УЗ «Г ГКБ» и УЗ «4 женская консультация» г. Минска стационарные и амбулаторные карты за 2009–2013 годы.

VIRAL INFECTION OF THE CERVIX: THE METHODS OF DIAGNOSIS, TREATMENT AND PREVENTION

Akulich N.S., Savickaya V.M., Levchenkova M.A., Shumanskaya M.S.

Resume. This article presents the methods of diagnosis, treatment and prevention of viral infection of the cervix. Due to the fact that the rejuvenation of cervical pathology, required more early diagnosis, timely treatment using modern methods, the active implementation of prevention, especially vaccinal.

Keywords: Viral infection of the cervix, diagnosis, treatment and prevention, vaccination.

ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ В СИСТЕМЕ «МАТЬ-ПЛАЦЕНТА-ПЛОД», ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ И ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ ПЛАЦЕНТЫ

Т.А. Артёмчик¹, И.М. Крестелёва²

¹УО «Белорусский государственный медицинский университет»,

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

Внутриутробные инфекции (ВУИ) являются важной проблемой инфектологии, акушерско-гинекологической и педиатрической отрасли и их последствия наносят значительный демографический, медицинский, социальный и экономический ущерб. Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) занимает ведущее место среди всех врожденных инфекций. Возбудитель способен передаваться от матери плоду в антенатальном (трансплацентарно) и постнатальном периодах, вызывая неблагоприятные последствия для течения и исхода беременности, плода и новорожденного ребенка.

Роль патоморфологического исследования последа в диагностике врожденной ЦМВИ особенно велика, так как результаты исследования позволяют уточнить этиопатогенез имеющейся патологии.

Целью работы явилось изучение течения и исходы беременностей, морфологическое состояние плацент в случаях рождения новорожденных имевших врожденную ЦМВИ.

Материалы и методы. Для решения поставленных задач было сформировано 2 группы. В исследуемую группу вошли 80 пациентов с врожденной ЦМВИ от 77 матерей (3 двойни). Возраст матерей составил от 18 до 39 лет, медиана (25–75%) значения возраста женщин исследуемой группы составила 26 (24–29). В группу сравнения вошли 30 пациентов с ВУИ не ЦМВ этиологии. Возраст матерей группы сравнения составил 25,5 (24–28) лет. Достоверных различий в возрасте матерей в группах не выявлено. Было проведено гистологическое исследование 93 плацент, из которых 63 плаценты от женщин, дети которых родились с врожденной ЦМВИ (исследуемая группа), и 30 плацент от женщин детей группы сравнения. Для светооптического исследования образцы плаценты фиксировали в

10% растворе нейтрального формалина, парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином.

Патоморфологическое исследование последов проводили на базе отделения детской патологии Городского клинического патологоанатомического бюро г. Минска (заведующий Клецкий С.К.).

Статистическую обработку проводили с применением пакета прикладных программ «STATISTICA 6» с использованием методов непараметрической статистики. Сопоставление частоты появления качественных признаков проводилось с помощью Хи-квадрата с поправкой Йетса и точного критерия Фишера.

Результаты исследования. У женщин репродуктивного возраста на состояние маточно-плацентарного кровотока, течение беременности и трансплацентарную передачу ЦМВ оказывает влияние генитальная патология. Проведенный анализ акушерско-гинекологического анамнеза определил, что каждая третья (29,9%) женщина исследуемой группы имела антенатальные потери. У женщин в группе сравнения неблагоприятные исходы беременности наблюдались также часто в 27,7% случаях.

В результате анализа гинекологического анамнеза было выявлено, что у матерей детей группы сравнения хроническая гинекологическая патология встречалась чаще по сравнению с исследуемой группой (34,5% и 28,6% соответственно) и характеризовалась наличием в анамнезе: эрозии шейки матки 18,2% случая против 20,7%, дисфункции яичников — 3,9% случая против 3,5%, хронического аднексита — 5,2% случая против 10,4%, фибромиомы матки у 1,3% матерей детей исследуемой группы. Статистически достоверных различий по данным акушерского и гинекологического анамнеза у женщин в группах выявить не удалось ($p > 0,05$).

Патологическое течение беременности у матерей детей исследуемой группы наблюдалось в 74 (96,1%) случаях, а в группе сравнения — у 24 (82,8%) женщин, что достоверно выше в группе матерей детей с врожденной ЦМВИ ($p < 0,05$). В исследуемой группе достоверно чаще ($p < 0,05$) встречались: угроза прерывания беременности (59,5±5,7%), кольпит (85,1±4,1%), маловодие (44,6±5,8%), синдром задержки роста плода (21,6±4,8%), хроническая внутриутробная гипоксия плода (50±5,8%), фетоплацентарная недостаточность (51,4±5,8%), чем в группе сравнения (29,2%±5,3, 33,3±5,5%, 8,3±3,2%, 0%, 4,2±2,3%, 12,5±3,8% соответственно). В исследуемой группе 66,3% женщин переносили острые респираторные заболевания во время беременности.

Данные изменения могли стать причиной острой или хронической внутриутробной гипоксии плода и способствовать персистенции, а в дальнейшем и активации ЦМВ в организме беременной женщины, а также повышению проницаемости фетоплацентарного барьера, что приводит к внутриутробной передаче инфекции от матери к плоду.

В формировании врожденной ЦМВИ наибольшее значение имеет трансплацентарный (гематогенный) путь передачи.

У женщин исследуемой группы зрелая плацента без воспалительных изменений выявлялась в 19 (30,2%) случаях. Нарушение созревания хориона микроскопически характеризовалось неравномерным созреванием отдельных ворсин, с преобладанием промежуточных зрелых и незрелых ворсин. Воспалительные изменения в плаценте исследуемой группы встречались чаще ($p < 0,001$) 50,8% наблюдений по сравнению с группой сравнения 6,7%. В плаценте детей с врожденной ЦМВИ превалировали воспалительные изменения ворсин хориона и межвор-

синчатого пространства с развитием субхориального лимфоцитарного или лимфогистиоцитарного интервиллусита в 22,2% и виллусита в 17,5% наблюдений, что свидетельствует о гематогенном (трансплацентарном) пути инфицирования плода ЦМВ. Воспалительные изменения в виде децидуита выявляли в 14,3%, хориодецидуита в 11,1% и хориоамнионита в 12,7% наблюдений. Кальцинаты в межворсинчатом пространстве, в строме ворсин и в сосудах ворсин хориона определяли в 7,9% случаев, специфические клетки с цитомегалической трансформацией по типу «совино го глаза» — в 1,5% плацент. По данным гистологического исследования достоверно чаще в плаценте беременных женщин исследуемой группы из воспалительных изменений выявляли виллусит ($p < 0,01$), интервиллусит ($p < 0,01$) и хориоамнионит ($p < 0,05$).

В плаценте женщин в группе сравнения определяли зрелую плаценту в 76,7% случаев.

Резюмируя вышесказанное можно отметить, что патологическое течение беременности в виде угрозы прерывания, кольпита, синдрома задержки роста плода, маловодия, хронической внутриутробной гипоксии плода, фетоплацентарной недостаточности с воспалительными изменениями в плаценте в виде виллусита, интервиллусита, хориоамнионита являются факторами риска по реализации врожденной ЦМВИ, что требует целенаправленного исследования.

Внутриутробное действие ЦМВ может привести к преждевременным родам, синдрому задержки роста плода и гипоксии, что может отразиться не только на антропометрических параметрах у новорожденного, а также и на оценке по шкале Апгар.

Оценивая состояние перинатального периода в первые сутки жизни у новорожденных в группах было выявлено, что у новорожденных с врожденной ЦМВИ медиана (25–75%) срока гестации составила 37 (34,5–38) недель, массы тела — 2755 (1770–3140) г., длины тела — 49 (43,5–51,5) см. Доношенных детей было 52,5%, недоношенных — 47,5%. В группе сравнения медиана срока гестации у новорожденных составила 39 (38–39) недель, массы тела — 3260 (3040–3730) г., длины тела — 51 (50–53) см. Доношенных детей было 83,3%, недоношенных — 16,7%.

Статистическая обработка антропометрических данных и гестационного возраста в группах сравнения выявила, что срок гестации, масса тела и длина тела новорожденных достоверно меньше в группе детей, инфицированных ЦМВ ($p < 0,001$).

При оценке состояния новорожденных в исследуемых группах по шкале Апгар на первой и пятой минутах выявлено, что оценку 8–10 баллов на первой минуте жизни имели половина новорожденных в исследуемой группе и все новорожденные в группе сравнения (52,5% и 100% соответственно). Оценку 4–7 баллов на первой и пятой минуте жизни в исследуемой группе получили 28,8% и 16,3% новорожденных соответственно, что соответствует асфиксии умеренной степени. Оценка по шкале Апгар 3 балла и менее в исследуемой группе на первой минуте жизни была у 18,8% пациентов, что соответствует асфиксии тяжелой степени. ИВЛ потребовалась 17 (21,2%) новорожденным детям только в исследуемой группе. Все новорожденные в группе сравнения на первой и пятой минутах жизни оценены 8 баллов и выше. Достоверно чаще ($p < 0,05$) в исследуемой группе встречались новорожденные с умеренной и тяжелой асфиксией, которым требовалась ИВЛ.

Заключение. Таким образом, для врожденной ЦМВИ наиболее частыми антенатальными факторами являются воспалительные изменения в плаценте в виде виллузита, интервиллузита и хориоамнионита на фоне осложненного течения беременности. Кроме того, исходами беременности являются преждевременные роды и рождение детей в состоянии умеренной и тяжелой асфиксии, которые требуют искусственной вентиляции легких в первые минуты жизни.

Литература

1. Алгоритм выявления, комплексного обследования и динамического наблюдения детей раннего возраста с цитомегаловирусной инфекцией: инструкция по применению № 031–0312: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 13.04.2012 г. / Бел. гос. мед. ун-т ; 3-я гор. детская клинич. больница ; Гор. детская инфекц. клинич. больница ; сост.: И. Г. Германенко, А. Артёмчик, Т. И. Лисицкая, Н. И. Рожновская, Н. В. Бруй, Н. Л. Ключко. — Минск, 2012. — 8 с.
2. Артёмчик, Т. А. Врожденная цитомегаловирусная инфекция на современном этапе / Т. А. Артёмчик // Мед. журн. — 2012. — № 3. — С. 8–10.
3. Артёмчик, Т. А. Клинико-лабораторные характеристики врожденной цитомегаловирусной инфекции в неонатальном периоде / Т. А. Артёмчик, И. М. Крастелёва // Мед. журн. — 2014. — № 1. — С. 135–138.
4. Цинзерлинг, В. А. Перинатальные инфекции. Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений: практическое руководство / В. А. Цинзерлинг, В. Ф. Мельникова. — СПб. : Элби, 2002. — 352 с.
5. Awareness of and knowledge about mother-to-child infections in Japanese pregnant women / I. Morioka [et al.] // *Congenit. Anom.* — 2014. — Vol. 54, № 1. — P. 35–40.

In the article presented the course and outcomes of pregnancy, morphological state of the placenta in women whose newborns have congenital CMV infection.

В статье представлены данные о течении и исходах беременностей, а так же морфологическое состояние последов при рождении новорожденных с врожденной ЦМВ инфекцией.

Congenital CMV infection, the course of pregnancy, morphological state of the placenta, newborns.

СОДЕРЖАНИЕ ТРОМБОСПОНДИНА В КРОВИ БЕРЕМЕННЫХ С ГИПЕРТЕНЗИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ

Барановская Е.И.¹, Зиновик А.В.², Гусина Н.Б.²

¹*Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь;*

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

Резюме. Обследована 61 беременная женщина на сроках гестации 227–287 дней, в том числе 36 беременных с гипертензивными расстройствами и 25 женщин с нормотонией и доношенной беременностью. Первородящие составили 52,8% из числа пациенток с гипертензией, что значительно отличалось от доли (16,7%) беременных с предстоящими третьими или четвертыми родами. Риск досрочного родоразрешения возрастает при гипертензивных расстройствах (OR = 4,6; 95% CI 1,8–11,6), из которых доля беременных с хронической АГ (54,5%) значительно отличалась от доли пациенток с гестационной гипертензией (9,0%, p=0,03), а пациентки с преэклампсией составили 36,4%. Концентрация в крови

тромбоспондина значимо ниже у беременных с гипертензивными расстройствами, требующими досрочного родоразрешения.

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

Введение. Гипертензивные расстройства осложняют течение беременности, включают в себя преэклампсию, эклампсию, гестационную гипертензию и хроническую гипертензию [1]. В соответствии с общепринятой позицией в качестве критериев для выявления преэклампсии рассматриваются эпизоды гипертензии во время беременности, сопровождающиеся стойким повышением диастолического артериального давления >90 мм рт. ст. и протеинурией $>0,3$ г/л в суточном объеме мочи. Преэклампсия классифицируется как умеренная или тяжелая. Раннее начало преэклампсии на сроках до 32–34 недель беременности и патология плода используются в качестве независимых критериев для определения тяжелой эклампсии. Переход от умеренной к тяжелой преэклампсии может быть быстрым, а предпочтительным методом лечения является прекращение беременности. Врач вынужден сделать выбор между продолжением лечения с целью продления срока гестации в интересах новорожденного и досрочным родоразрешением для минимизации органной недостаточности и предотвращения тяжелых осложнений у матери [2,3]. Досрочное родоразрешение является вынужденной мерой, направленной на снижение материнской и перинатальной смертности, однако увеличивает количество преждевременных родов и недоношенных новорожденных, число оперативных родов.

Патогенез преэклампсии в настоящее время связывают с нарушениями инвазии хориона на ранних сроках беременности, за которыми следует прогрессирующая эндотелиальная дисфункция [4]. Развитие и инвазия хориона обусловлена неангиогенезом, который контролируется сложными синхронно и координировано взаимодействующими системами: эндокринными, иммунными, протеолизом, клеточной адгезией и другими. Значимую роль в этих процессах имеют белки межклеточного матрикса, которые по отношению к клеткам обладают или адгезивными, или антиадгезивными свойствами. К белкам, подавляющим адгезию клеток, относят тромбоспондин. Тромбоспондин, как и другие белки межклеточного матрикса, может взаимодействовать со многими лигандами: коллагеном, фибронектином, ламинином, протеогликанами, ионами Ca^{2+} и др., его функция определяется локализацией и окружением. В тромбоцитах тромбоспондин проявляет адгезивные свойства, а в клетках эндотелия и фибробластах он функционирует как антиадгезивный белок.

Цель работы — исследовать содержание тромбоспондина в крови беременных с гипертензивными расстройствами.

Материал и методы исследования. Нами обследована 61 беременная женщина на сроках гестации 227–287 дней, поступившие для лечения или родов в УЗ «Городской клинический родильный дом №2» г. Минска. Исследование проводили в период с марта 2013 г. до марта 2014 г. Критерием включения в основную группу был уровень артериального давления (АД) 140/90 мм рт. ст. и выше, не зависимо от срока гестации ($n=36$), в группу сравнения включали женщин с доношенной беременностью и с нормальным АД в течение всего срока гестации ($n=25$). У пациенток с гипертензивными расстройствами на основании анамнеза, клинического течения беременности, результатов инструментальных и лабораторных исследований проводили дифференциальную диагностику хронической

артериальной гипертензии (ХАГ), гестационной гипертензии (ГТ), преэклампсии (ПЭ). Оценивали состояние плода (УЗИ, кардиотокография) и новорожденного (антропометрия, шкала Апгар). Исследованы морфологические особенности плодов с окраской микропрепаратов гематоксилин-эозином и световой микроскопией при увеличении $\times 50$, $\times 100$ и $\times 200$ раз. В сыворотке крови измеряли концентрацию тромбопластина методом ИФА диагностическим набором Human tromboplastin-1 ELISA kit (R&D Systems, DTSP10, USA).

Статистическую обработку данных произво дили при помощи программы «Statistica 6.1», база данных составлена в среде Excel пакета MicrosoftOffice 2010. Для количественных данных определяли вид распределения признаков при помощи критерия Шапиро-Уилка. При не нормальном распределении количественных признаков вычисляли медиану (Me) и интерквартильный диапазон, Me (25%;75%). Качественные признаки описывали с вычислением доли (P) и ошибки доли (Sp) признака. Для сравнения качественных признаков использован критерий хи-квадрат (χ^2), точный критерий Фишера (P). Определяли отношение шансов (OR) события в одной группе к шансам этого же события в другой и его 95% доверительный интервал (95% CI). Статистически значимым уровнем ошибки считали $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение. Возраст пациенток сопоставим между группами (таблица 1).

Таблица 1 — Доля беременных в разных возрастных периодах

Возраст	Гипертензивные расстройства (n=36)	Группа сравнения (n=25)
min, лет	20	22
max, лет	43	39
до 30 лет, n (p \pm sp,%)	16 (44,4 \pm 1,2)	14 (56,0 \pm 1,3)
30–35 лет, n (p \pm sp,%)	15 (41,7 \pm 1,3)	9 (36,0 \pm 1,6)
старше 36 лет, n(p \pm sp,%)	5 (13,9 \pm 1,5)	2 (8,0 \pm 1,9)

Паритет родов у пациенток обеих групп представлен в таблице 2. Из этих данных следует, что среди беременных с гипертензивными расстройствами в половине случаев предстояли первые роды, что значимо отличается от доли беременных с предстоящими 3 и 4 родами. В группе сравнения были равные доли беременных с предстоящими первыми, вторыми родами, а также с высоким паритетом родов.

Таблица 2 — Паритет родов, n(p \pm sp,%)

Предстоящие роды по счету	Гипертензивные расстройства (n=36)	Группа сравнения (n=25)
Первые	19 (52,8 \pm 1,1)*	9 (36,0 \pm 1,6)
Вторые	11 (30,6 \pm 1,4)	9 (36,0 \pm 1,6)
Третьи и четвертые	6 (16,7 \pm 1,5)	7 (28,0 \pm 1,7)

Примечание: * — статистически значимо с третьими и четвертыми родами, $\chi^2=8,82$;

Дифференцирование формы гипертензивных расстройств проведено путем детального сбора анамнеза об артериальном давлении в течение жизни, сроков беременности, при которых отмечено повышение артериального давления, ре-

зультатов суточного мониторинга АД, лабораторных показателей функции печени, почек, свертывания крови. Доли пациенток с разными формами гипертензивных расстройств значимо не различались: хроническая артериальная гипертензия имела у 14 (38,9±1,3%) пациенток, гестационная гипертензия у 9 (25,0±1,4%), преэклампсия у 13 (36,1±1,3%). В основной группе 11 пациенток (30,5±1,4%) родоразрешены досрочно, из них у 9 выполнено кесарево сечение и у 2 роды индуцировали, т.к. имелись показания со стороны матери в связи с тяжелой степенью преэклампсии или неконтролируемой гипертензией, у части пациенток также показанием была декомпенсация хронической плацентарной недостаточности. Риск досрочного родоразрешения у женщин с гипертензивными расстройствами выше по отношению к срочным родам (OR = 4,6; 95% CI 1,8–11,6). Из числа родоразрешенных досрочно была большая доля с ХАГ (54,5±2,0%, n=6), что значимо отличалось от доли пациенток с ГГ (9,0±2,8%, n=1, p=0,03), пациентки с ПЭ составили треть (36,4±2,4%, n=4).

Показатели концентрации в крови тромбоспондина приведены в таблице 3, из которых следует, что наименьшее его содержание было у пациенток с преэклампсией и у беременных с тяжелыми осложнениями, требующими досрочного родоразрешения.

Таблица 3 — Содержание тромбоспондина в крови беременных, ng/ml

Группа (подгруппа)	min	max	Me (25%;75%)
Группа сравнения (n=25)	1504	13850	6201 (4253; 7034)
Группа с гипертензивными расстройствами (n=36), из них:	1085	20749	5504 (3925; 10165)
– доносившие беременность	2326	20749	6203 (4190; 10165)
– досрочно родоразрешенные	1085	20081	3364 (1689; 12320)*
– ХАГ	1786	20749	7450 (5034; 12922)
– ГГ	2772	17417	5943 (3460; 12728)
– ПЭ	1085	11857	4551 (2326; 6463)

Примечание: * — статистически значимо с группой сравнения, p=0,045

Заключение. По возрасту группы беременных с гипертензивными расстройствами и нормотонией не отличались. Первородящие составили половину (52,8±1,1%) из числа пациенток с гипертензией, что значимо отличалось от доли (16,7±1,5%) беременных с предстоящими третьими или четвертыми родами. При гипертензивных расстройствах возрастает риск досрочного родоразрешения (OR = 4,6; 95% CI 1,8–11,6), причем из числа родоразрешенных досрочно была большая доля с ХАГ (54,5±2,0%, n=6), что значимо отличалось от доли пациенток с ГГ (9,0±2,8%, n=1, p=0,03), пациентки с ПЭ составили треть (36,4±2,4%, n=4). Концентрация в крови тромбоспондина, играющего роль в адгезии клеток и не-ангиогенезе, значимо ниже у беременных с серьезными гипертензивными расстройствами, требующими досрочного родоразрешения.

Выводы

1. Гипертензивные расстройства сопутствуют беременности значимо чаще при предстоящих первых родах.

2. Риск досрочного родоразрешения у женщин с гипертензивными расстройствами выше по отношению к срочным родам (OR = 4,6; 95% CI 1,8–11,6).

3. Из числа родоразрешенных досрочно большая доля пациенток с хронической артериальной гипертензией ($54,5 \pm 2,0\%$, $n=6$), что значительно отличалось от доли пациенток с гестационной гипертензией ($9,0 \pm 2,8\%$, $n=1$, $p=0,03$), пациентки с преэклампсией составили треть ($36,4 \pm 2,4\%$, $n=4$).

4. Подтверждением роли факторов неоангиогенеза в развитии осложнений беременности, обусловленных гипертензией, является низкий уровень тромбоспондина в крови у пациенток с показаниями для досрочного родоразрешения.

Литература

1. Hypertension and antihypertensive drugs in pregnancy and perinatal outcomes / Hagay Orbach [et al.] // American journal of obstetrics and gynecology. — 2013. — Vol.208, №4. — P.301.e1–e6.

2. Тяжелая преэклампсия и эклампсия — критические состояния для матери и плода / И.С.Сидорова [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2013. — №12. — С. 34–40.

3. Причины материнской смертности от преэклампсии и эклампсии в России в 2013 году / И.С.Сидорова [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2015. — №4. — С. 11–17.

4. Особенности патогенеза эндотелиоза при преэклампсии / И.С. Сидорова, Н.А. Никитина // Акушерство и гинекология. — 2015. — №1. — С. 72–78.

THROMBOSPONDIN CONCENTRATION IN BLOOD PREGNANT WOMEN WITH HYPERTENSIVE DISORDERS

Baranovskaya E.I.¹, Zinovik A.V.², Gusina N.B.²

¹Belorussian State Medical University, Minsk, Belarus;

²Republican Scientific and Practical Centre "Mother and Child", Minsk, Belarus

Summary. 61 pregnant women were surveyed, including 36 with hypertensive disorders and 25 with normotony and term pregnancy. 52.8% of patients with hypertension were primiparas, that was significantly different from the proportion (16.7%) of pregnant women with the upcoming third or fourth birth. The risk of premature delivery increases with hypertensive disorders (OR = 4,6; 95% CI 1,8–11,6), of which the proportion of pregnant women with chronic hypertension (54.5%) was significantly different from the proportion of patients with gestational hypertension (9,0%, $p = 0,03$). Thrombospondin concentration in blood significantly lower in pregnant women with hypertensive disorders that require early delivery.

Keywords: thrombospondin, preeclampsia, hypertension, pregnancy, childbirth.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОГЛОБУЛИНА ЧЕЛОВЕКА В КОМПЛЕКСНОЙ ВНУТРИУТРОБНОЙ ТЕРАПИИ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПЛОДА

Белуга М.В.

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

Резюме. Гемолитическая болезнь плода (ГБП) и новорожденного (ГБН) является актуальной проблемой в акушерской практике. В данной статье описаны

результаты применения иммуноглобулина человека нормального в комплексной внутриутробной терапии ГБП. В основной группе без признаков гемолитической болезни новорожденного были 26,7% младенцев. В группе сравнения у всех детей (100%) развилась ГБН различной степени тяжести.

Ключевые слова: резус-сенсibilизация, гемолитическая болезнь плода, внутриутробная терапия, иммуноглобулин человека.

Введение. Проблема резус-сенсibilизации является актуальной в акушерской практике. Ежегодно в Республике Беларусь рождается более 500 детей с гемолитической болезнью новорожденного (ГБН) различной степени тяжести. Несмотря на намеченную положительную динамику заболеваемости, уровень перинатальных потерь остается стабильным на протяжении более 10 лет (рис. 1) [1,2].

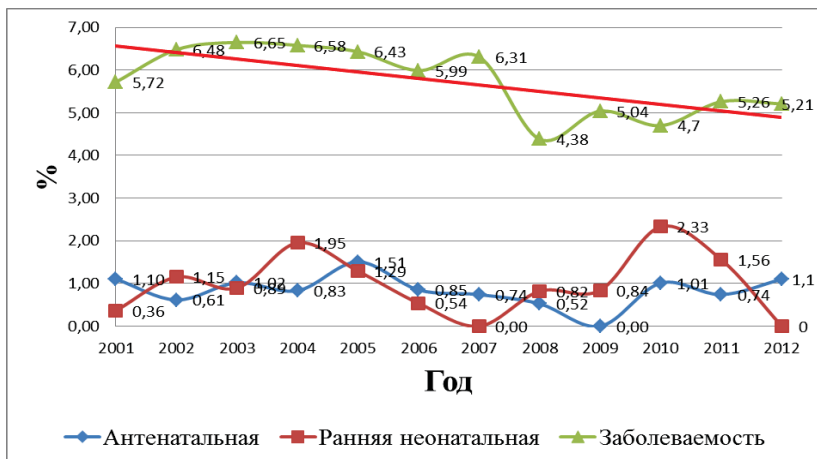


Рисунок 1 — Показатели заболеваемости, мертворождаемости и ранней неонатальной смертности при гемолитической болезни новорожденных

Вследствие несовместимости организмов матери и плода по эритроцитарным антигенам развивается гемолитическая болезнь плода и новорожденного. Эритроциты плода, проникая в организм матери, побуждают ее иммунную систему к продукции антител, которые, проникая через плацентарный барьер, попадают в кровотоки плода, где в результате наблюдается распад эритроцитов и других тканей, повреждение почек, эндотелия, ганглиев головного мозга, а также тромбоз капилляров, приводящий к ишемическому некрозу тканей плода [3].

Усиленный гемолиз эритроцитов влечет за собой повышение уровня непрямого билирубина в крови плода, что проявляется желтушностью кожи. Непрямой билирубин токсичен и не выводится почками, он нарушает тканевый метаболизм, включая дыхательные ферменты и процессы фосфорилирования. В результате в печени нарушается синтез белков, что ведет к гипопроteinемии и усилению проницаемости сосудов, снижению онкотического давления в плазме крови. Данное обстоятельство, а также увеличенная печень, возникающая сердечная недостаточность, застой в большом круге кровообращения приводят к выпотеванию жидкости в ткани и полости — развивается анасарка (отек тканей, асцит, гидро-

торах, гидроперикард). При гипербилирубинемии поражаются подкорковые и стволые ядра головного мозга, в результате чего развивается ядерная желтуха — билирубиновая энцефалопатия [4].

При разрушении эритроцитов, наряду с гемоглобином, являющимся источником билирубина, освобождается большое количество биологически активных веществ, в том числе ферментов тромбогенеза и фибринолиза. Под влиянием тромбопластических элементов у плода и новорожденного развивается ДВС-синдром и вследствие этого нарушается циркуляция крови, появляются кровоизлияния, нарушается трофика различных тканей — плаценты, печени, мозга плода [3].

На сегодняшний день золотым стандартом неинвазивной диагностики анемии плода является измерение пиковой систолической скорости кровотока (ПССК) в средней мозговой артерии (СМА) плода [7], а методом выбора антенатальной коррекции анемии служит внутриутробная гемотрансфузия (ВГТ) [2,5]. Однако, ВГТ — это синдромальная терапия. Патогенетически обоснованным является применение иммуноглобулина человека нормального, который блокирует Fc-рецепторы фагоцитирующих клеток по конкурентному типу и препятствует, таким образом, гемолизу эритроцитов плода [6].

Цель исследования — оценить эффективность внутриутробной инфузионно-трансфузионной терапии гемолитической болезни плода при резус-сенсibilизации с использованием раствора иммуноглобулина человека нормального.

Материал и методы исследования. Выполнено проспективное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование 51 беременной с Rh-сенсibilизацией и их плодов с гемолитической болезнью, находившихся на стационарном лечении в ГУ «РНПЦ «Мать и дитя». Пациентки были разделены на 2 группы. Антенатальная коррекция анемии 36 плодам группы сравнения (ГС) заключалась во внутриутробной гемотрансфузии эритроцитарной массы, обедненной лейкоцитами и тромбоцитами O(I) группы крови, Rh-отрицательной (ЭМОЛТ), облученной суммарной дозой γ -излучения 30 Гр. Основную группу (ОГ) составили 15 женщин, в комплексную терапию ГБП которых включен 5% раствор иммуноглобулина человека нормальный в дозе 800 мг/кг предполагаемой массы плода [6].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) проводили в динамике беременности всем пациенткам на аппарате Medison Accuvix V10 (Корея) с использованием датчиков с частотой 3,5 МГц.

Кордоцентез выполняли под контролем УЗИ в операционной в асептических условиях с помощью пункционной иглы диаметром 20G. В шприц набирали 2,0–3,0 мл венозной крови плода для определения группы крови и резус-фактора плода, гематологических и биохимических показателей крови.

Результаты исследования обработаны с использованием методов параметрической и непараметрической статистики при помощи компьютерного пакета программ STATISTICA (версия 7,0) и стандартного приложения Microsoft Office Excel 2007.

Результаты и их обсуждение. Гематологические и биохимические показатели, кроме уровня общего билирубина, венозной крови плодов сравниваемых групп достоверно не различались до начала антенатальной терапии (табл. 1).

Таблица 1 — Гематологические и биохимические показатели венозной крови плодов до и после антенатальной терапии (Ме(25%–75%))

Исследуемый показатель	До лечения		После лечения	
	Основная группа n=15	Группа сравнения n=36	Основная группа n=15	Группа сравнения n=36
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	2,3(0,8–3,0)*	2,2(1,2–2,6)*	5,1(4,9–5,9)	4,9(3,9–5,8)
Гемоглобин, г/л	81,0(40,0–101,0)*	79,0(50,5–100,0)*	154,5(142,0–190,0)	154,5(129,0–167,0)
Гематокрит, %	24,0(11,3–29,1)*	23,1(16,4–28,6)*	45,3(41,3–51,3)	45,0(36,9–51,0)
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	4,3(3,8–5,1) *	6,0(4,1–8,7)*	16,5(10,0–23,6)	14,7(9,4–29,2)
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	206,0(137,0–243,0) *	259,5(175,0–290,0)*	235,0(181,0–281,0)	253,0(170,0–294,0)
Общий белок, г/л	33,0(27,0–37,0) *	35,0(32,0–40,0)*	51,6(45,0–59,0)**	45,6(41,0–48,8)
Альбумин, г/л	23,7(18,9–25,8) *	26,8(24,5–3,7)*	34,7(30,1–37,4)**	31,8(28,0–34,0)
Общий билирубин, мкмоль/л	62,6(52,7–85,2)	82,1(63,8–106,5)***	77,9(51,4–99,4)	80,7(68,0–110,0)
Глюкоза, ммоль/л	4,3(3,9–4,9)	4,0(3,6–4,5)	3,7(2,9–5,5)	3,3(2,6–4,1)

Примечание:

* — достоверные различия показателей в группе до и после лечения (M-W test) — $p < 0,05$; ** — достоверные различия показателей между группами после лечения (M-W test) — $p < 0,05$; *** — достоверные различия показателей между группами до лечения (M-W test) — $p < 0,05$.

Из таблицы 1 следует, что гематологические и биохимические показатели значительно различаются в группах до лечения и у новорожденных детей, что свидетельствует об эффективности внутриутробной гемотрансфузии и комплексной инфузионно-трансфузионной терапии. При сравнении между группами указанных в таблице гематологических параметров после лечения достоверные различия отсутствуют. В биохимических показателях новорожденных основной группы уровни общего белка и альбумина значимо выше, чем в группе сравнения ($U_{\text{белок}}=115,5$, $p < 0,05$; $U_{\text{альбумин}}=135,0$, $p < 0,05$). По концентрации общего билирубина новорожденные сравниваемых групп достоверно не различались.

В основной группе без признаков гемолитической болезни новорожденного были 4 ребенка (26,7%). В группе сравнения у всех детей (100%) развилась ГБН различной степени тяжести ($\chi^2_{(\text{ог, гс})}=10,4$, $p < 0,05$).

Закключение. Таким образом, в результате проведенной комплексной внутриутробной инфузионно-трансфузионной терапии была достигнута стабилизация внутриутробного состояния плодов, что проявилось нормализацией гематологических и биохимических показателей крови. Патогенетическая терапия ГБН с использованием раствора иммуноглобулина человека нормального способствовало снижению показателей заболеваемости новорожденных на 26,7%. Применение данного метода лечения позволит снизить перинатальную смертность и заболе-

ваемость, уменьшить экономические затраты на лечение, выхаживание и реабилитацию новорожденных с ГБ.

Литература

1. Белуга, М.В. Новые аспекты диагностики гемолитической болезни плода / М.В. Белуга // Современные перинатальные технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. науч. трудов. — Минск, 2011. — вып. 4. — С. 18–26.
2. Белуга, М.В. Резус-конфликт: прошлое и настоящее в решении проблемы / М.В. Белуга // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. — 2012. — № 1(37). — С. 24–29.
3. Бессонова, М.А. Изменения в системе гемостаза у плодов с гемолитической болезнью / М.А. Бессонова [и соавт.] // Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. — 2008. — Т. 87, № 1. — С. 17–21.
4. Конопляников, А.Г. Современные аспекты патогенеза гемолитической болезни плода и новорожденного / А.Г. Конопляников // Вестник РГМУ. — 2008. — № 6. — С. 38–42.
5. Конопляников, А.Г. Новые технологии в диагностике, лечении и профилактики гемолитической болезни плода и новорожденного: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.01 / А.Г. Конопляников; Мин. здрав. и соц. разв. РФ — М., 2009. — 27 с.
6. Способ лечения гемолитической болезни плода: пат. №19395 РБ, МПК А 61К 39/395, А 61К 35/18 / Белуга М.В.; заявитель ГУ «РНПЦ «Мать и дитя», заявл. 2012.05.14; опубл. 2015.08.30. — Режим доступа: <http://www.belgopatent.org.by/database/index.php?pref=inv&lng=ru&page=3&target=27474>; Дата доступа: 26.10.2015.
7. Mari, G. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization / G. Mari // N. Engl. J. Med. — 2000. — Vol. 342. — P. 9–14.

HUMAN IMMUNOGLOBULIN IN COMPLEX INTRAUTERINE TREATMENT OF FETAL HEMOLYTIC DISEASE

M.V. Beluga

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

Summary. The article presents results of application of contemporary methods in diagnosis and intrauterine treatment of fetal hemolytic disease, and its effectiveness is proved. Serial intrauterine blood with human immunoglobulin transfusions resulted in improvement of hematological and biochemical blood variables and reduction of neonatal hemolytic disease morbidity. The reported treatment improved neonatal outcomes: no fetal loss was registered.

Key words: Rh-alloimmunization, fetal hemolytic disease, cordocentesis, intrauterine blood transfusion, human immunoglobulin.

ОЦЕНКА ОКСИДАТИВНОГО СТАТУСА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Ганчар Е.П., Кажина М.В.

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

Резюме. В статье представлены данные о состоянии перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты (АОЗ) у женщин репродуктивного возраста, страдающих метаболическим синдромом (МС) с учетом наличия и отсутствия дисфункции репродуктивной системы. Доказано усиление интенсивности ПОЛ (повышена концентрация диеновых конъюгатов, малонового альдегида), по сравнению с женщинами, у которых нет МС. При чем у пациентов с МС с дисфункцией репродуктивной системы выявлена более выраженная интенсивность ПОЛ — повышена концентрация диеновых конъюгатов. У пациентов с МС репродуктивного возраста наблюдается снижение показателей АОЗ — снижение концентрации каталазы и церулоплазмينا, что свидетельствует об истощении антиоксидантной системы организма.

Ключевые слова: метаболический синдром, репродуктивный возраст, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита.

Введение. Со второй половины 20-го столетия человечество переживает колоссальное ускорение научно-технического прогресса, что ведет к интенсификации темпа жизни в условиях постоянно изменяющегося экологического пространства, это породило глобальную медицинскую проблему — болезни цивилизации. Одной из таких проблем является метаболический синдром (МС). Еще со времен Гиппократа эмпирически была замечена связь болезней с конституцией человека, но теория МС с инсулинорезистентностью в основе, разработанная G.M. Raeven, стала общепризнанной только в конце XX века. На I Международном конгрессе по предиабету и МС в Берлине в 2005г. МС назвали пандемией XXI века [1]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), 1,7 млрд человек на планете имеет избыточный вес, а к 2025г. количество людей в мире с ожирением достигнет 300 млн человек. Избыточную массу тела имеют 30–60% женщин репродуктивного возраста, а 25–27% страдают ожирением [2]. Актуальность проблемы ожирения и связанного с ним МС, заключается еще и в том, что количество лиц, страдающих этими заболеваниями, прогрессивно увеличивается. Этот рост составляет 10% от их предыдущего количества за каждые 10 лет. В экономически развивающихся странах, включая Беларусь и Россию, 30% населения имеют избыточную массу тела.

Для акушеров-гинекологов МС представляет особую значимость, являясь серьезным фактором риска бесплодия, невынашивания беременности, перинатальной патологии, гиперплазии эндометрия, миомы матки, злокачественных новообразований. Патогенез нарушений функции репродуктивной системы в условиях МС является объектом изучения многих ученых [3, 4]. В литературе имеются данные об активации перекисного окисления липидов в условиях МС [5]. Однако данных о развитии окислительного стресса у женщин с МС репродуктивного возраста ограничено. Так как сама беременность является состоянием, которое способствует развитию оксидативного стресса, процессы ПОЛ участвуют в пато-

генеze ряда акушерских осложнений — гестоза, фетоплацентарной недостаточности, прерывания беременности, данные исследования актуальны на прегравидарном этапе [6, 7]. Актуальным является изучение системы ПОЛ-АОЗ с учетом наличия либо отсутствия патологии репродуктивной системы у данного контингента женщин.

Цель исследования. Изучить состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты по уровню диеновых конъюгатов (ДК), малонового диальдегида (МДА), каталазы, церулоплазмина в плазме крови у женщин с МС репродуктивного возраста, с учетом наличия или отсутствия у них дисфункции репродуктивной системы.

Материалы и методы. В исследование были включены 116 женщин репродуктивного возраста (от 18 до 44 лет). Основную группу составили 87 пациенток с МС. Критерии включения в основную группу: наличие МС согласно критериям International Diabetes Federation (2005). Критерии исключения из основной группы: наличие органического поражения гипоталамо-гипофизарной области, надпочечников. Группу контроля составили 29 практически здоровых женщин без МС, с нормальным менструальным циклом. Пациенты основной группы были разделены на 2 подгруппы: 1 подгруппа — 57 женщин с МС с дисфункцией репродуктивной системы, 2 подгруппа — 30 женщин с МС с реализованной репродуктивной функцией на фоне МС и нормальным менструальным циклом. Критериями включения в 1 подгруппу было наличие у пациенток с МС нарушений генеративной функции (эндокринного бесплодия, невынашивания беременности) и/или нарушения менструального цикла. Нарушения менструального цикла зарегистрированы у 64,9% женщин данной подгруппы. В структуре нарушений менструального цикла выявлены: олигоменорея — у 54,05%, аменорея — у 18,9%, дисфункциональные маточные кровотечения — у 13,5%, дисменорея — у 13,5%. Эндокринным бесплодием страдали 50,9% женщин данной подгруппы. Синдром поликистозных яичников диагностирован у 35,1%. Невынашивание беременности выявлено у 21,05% пациенток 1 подгруппы.

Уровень ДК, МДА определяли на спектрофотометре СФ-46. Для определения активности каталазы, церулоплазмина использовали спектрофотометр «Solar» PV1251С.

Результаты и обсуждение. Сравнимые нами группы были сопоставимы по возрасту: возраст женщин с МС — 29 лет [24–32], женщин контрольной группы — 28 лет [26–31]. Средний вес пациенток с МС составил 88,4 кг [77–99,2], вес пациенток контрольной группы — 56,2 кг [52,3–60,3], ($p < 0,05$). Сравнимые группы были достоверно не различимы по росту: 164 см [163–170] и 167 см [162–170], соответственно, ($p > 0,05$). ИМТ пациенток с МС составил 32,1 кг/м² [28,2–35,1], у женщин контрольной группы — 20,2 кг/м² [19,48–22,3], ($p < 0,05$).

Изучение показателей ПОЛ в плазме крови женщин с МС репродуктивного возраста показало, что уровень ДК и МДА достоверно выше, чем у пациенток контрольной группы ($p < 0,001$). Содержание в плазме крови первичного продукта ПОЛ — ДК статистически значимо выше в 1 подгруппе, чем во 2 подгруппе ($p < 0,05$) (см. таблицу 1). Увеличение накопления продуктов ПОЛ свидетельствует об усилении процессов деструкции липидов, разрушения цитоплазматических мембран, неферментативного окисления полиненасыщенных жирных кислот, истощением антиоксидантных механизмов.

Таблица 1 — Показатели ПОЛ в плазме крови женщин с МС, репродуктивного возраста

Показатель	Основная группа	1 подгруппа	2 подгруппа	Контрольная группа
	n=87	n=57	n=30	n=29
ДК, $\Delta D_{233}/\text{мл}$.	2,09 [1,3–3,64]*	2,36 [1,64–4,32]*#	1,89 [0,78–2,6]**	0,84 [0,4–1,5]
МДА, мкмоль/л.	2,32 [1,62–3,17]**	2,53 [1,69–3,52]**	2,075 [1,33–3,03]	1,55 [1,2–2,25]

Примечание:

* — $p < 0,001$ разность показателей достоверна при сравнении с контрольной группой.

** — $p < 0,01$ разность показателей достоверна при сравнении с контрольной группой.

— $p < 0,05$ разность показателей достоверна при сравнении 1 и 2 подгруппы.

При изучении показателей АОЗ у женщин репродуктивного возраста, страдающих МС, были выявлены статистически значимые различия по уровню каталазы ($p < 0,001$) и церулоплазмину ($p < 0,05$), что говорит об истощении антиоксидантной системы у женщин с МС (см. таблицу 2). Достоверных различий этих показателей АОЗ в подгруппах выявлено не было ($p > 0,05$).

Таблица 2 — Показатели АОЗ в плазме крови женщин с МС, репродуктивного возраста

Показатель	Основная группа	1 подгруппа	2 подгруппа	Контрольная группа
	n=87	n=57	n=30	n=29
Каталаза, ед. активности	25,08 [22,88–27,84]*	25,08 [22,67–27,84]*	24,9 [23,23–27,77]*	27,89 [26,78–29,44]
Церулоплазмин, мг/л	230 [191–312]***	225 [191–306]***	251,5 [191–313]	290 [225–362]

Примечание:

* — $p < 0,001$ разность показателей достоверна при сравнении с контрольной группой.

** — $p < 0,01$ разность показателей достоверна при сравнении с контрольной группой.

*** — $p < 0,05$ разность показателей достоверна при сравнении с контрольной группой.

Полученные результаты подтвердили активацию процессов ПОЛ у женщин репродуктивного возраста, страдающих МС. В нашем исследовании наблюдается снижение АОЗ, приводящей к накоплению продуктов ПОЛ, усилению их токсического действия на клеточные мембраны, что ведет к изменению процессов нормального метаболизма клетки. Нарушение функционирования АОЗ у больных с МС может играть существенную роль в развитии его осложнений. Результаты могут быть актуальны и в вопросах профилактики осложнений беременности у женщин с МС. Интересным является и факт более значимого увеличения концентрации ДК в подгруппе пациентов с МС, страдающих нарушениями репродуктивной функции, это мы можем объяснить возможным влиянием стрессового компонента среди женщин данной подгруппы, так как среди них высока частота бесплодия. Эти данные требуют более детального и глубокого изучения.

Выводы

1. У женщин репродуктивного возраста с МС наблюдается усиление интенсивности ПОЛ, повышена концентрация ДК, МДА, по сравнению с женщинами, у

которых нет МС. У пациентов с МС с дисфункцией репродуктивной системы выявлена более выраженная интенсивность ПОЛ — повышена концентрация ДК.

2. У пациентов с МС репродуктивного возраста наблюдается снижение показателей АОЗ — снижение концентрации каталазы и церулоплазмينا, что свидетельствует об истощении антиоксидантной системы организма.

3. Полученные результаты служат обоснованием применения антиоксидантных средств в комплексном лечении патологии репродуктивной системы у женщин с МС. Результаты могут быть актуальны в вопросах профилактики осложнений беременности у женщин с МС на прегравидарном этапе.

Литература

1. Бутрова, С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению / С.А. Бутрова // Русский медицинский журнал. — 2001. — №2. — С. 56–60.
2. Мельниченко, Г.А. Ожирение и инсулинорезистентность — факторы риска и составляющая часть МС / Г.А. Мельниченко, Е.Н. Пышкина // Терапевтический архив. — 2001. — Т.73, №12. — С.5–12.
3. Геворкян, М.А. Метаболический синдром с позиций гинеколога / М.А.Геворкян // Лечащий врач. — 2007. — №3. — С. 79–83.
4. Дубоссарская, З.М. Метаболический синдром и гинекологические заболевания / З.М. Дубоссарская, Ю.А. Дубоссарская // Медицинские аспекты здоровья женщины. — 2010. — №2. — С. 28–38.
5. Беляева, Л.М. Ранние предикторы метаболического синдрома у детей / Л.М. Беляева, Н.В. Дубовик, С.М. Король // Тезисы V Всероссийского Конгресса «Детская кардиология 2008». — Москва. — 2008. — С. 212–214.
6. Акушерство : учебник / Г. М. Савельева [и др.] ; под общ. ред. Г. М. Савельевой. — М. : Медицина, 2000. — Гл.3. — С.59–98.
7. Абрамченко, В. В. Антиоксиданты и антигипоксанты в акушерстве. (Оксидативный стресс в акушерстве и его терапия антиоксидантами и антигипоксантами / В. В. Абрамченко. — СПб. : изд. ДЕАН, 2001. — С. 14–172.

ASSESSMENT OXIDATIVE STATUS OF REPRODUCTIVE AGE WOMEN WITH METABOLIC SYNDROME

Ganchar E.P., Kazhina M.V.

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

SummaryThe article presents data on the state of lipid peroxidation (LPO) and antioxidant protection (AOP) in women of reproductive age with metabolic syndrome (MS), taking into account the presence and absence of the reproductive system dysfunction. Proved intensification of LPO (increased concentration of diene conjugates, malondialdehyde), compared with women who do not have MS. With that in patients with MS with a dysfunction of the reproductive system found more pronounced intensity of the LPO — increased concentration of diene conjugates. In patients with MS reproductive age observed decline in AOP — reducing the concentration of catalase and ceruloplasmin, reflecting the depletion of antioxidant systems of the body.

Keywords: metabolic syndrome, reproductive age, lipid peroxidation, antioxidant protection.

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЭНДОМЕТРИЯ ЭСТРОГЕНАМИ В ФЕРТИЛЬНОМ ЦИКЛЕ

Камлюк А.М., Крупа С.Г., Мурза Т.А.
ГУ РНПЦ «Мать и дитя», Минск, Беларусь

Резюме. Проблема неполноценного эндометрия в перивульторный период встречается у части пациенток с бесплодием и невынашиванием беременности. Терапия эстрогенами позволяет добиться роста адекватного эндометрия. В последние годы для этого широко применяется трансдермальный гель эстрадиола. Эта форма введения препарата имеет несколько преимуществ перед оральной: безопасный метаболизм, меньше побочных эффектов, более высокая биодоступность, лучшее качество эндометрия и большая частота наступления беременности.

Ключевые слова. Имплантация эмбриона, ремоделирование эндометрия, рецептивность эндометрия, пиноподии.

Цель. Сравнить результаты подготовки (моделирования) эндометрия, с использованием трансдермальной формы эстрадиола (Дивигель) и с пероральным эстрадиолом (Прогинова) у пациенток с нарушениями фертильности.

Введение. Наиболее сложный этап развития взаимоотношений между эмбрионом и материнским организмом — это имплантация человеческого эмбриона. Эндокринные и паракринные факторы участвуют в контроле этого сложного диалога между эмбрионом и эндометрием [1].

Возможность регуляции и повышения вероятности имплантации является важным барьером на пути развития репродукции и вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [1, 4]. Проблемой ВРТ остается отсутствие имплантации при пересадке эмбриона хорошего качества в полость матки [6].

В программах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) вероятность родов при расчете на перенос одного эмбриона 25–30%, а из 70% причин неудач ЭКО половина приходится на отсутствие имплантации [2, 4].

Основная функция эндометрия — это имплантация и нидация эмбриона, организация материнской части плаценты, что и определяет особое внимание к этой ткани. Эта ткань абсолютно гормонозависима. Эстрогены стимулируют в ней количественные преобразования (пролиферацию), а прогестерон — качественные (секреторную трансформацию желез, усиленную васкуляризацию). Ключевым моментом является зрелость эндометрия и его синхронность с развитием эмбриона.

Ведущую роль в процессе имплантации занимает рецептивность эндометрия, т.е. способность последнего обеспечить необходимые этапы имплантации: ориентацию бластоцисты в полости матки относительно места будущей имплантации, адгезию на поверхности эндометрия и инвазию (внедрение) в полость матки.

«Имплантационное окно» — это период установления активных взаимодействий эмбриона и эндометрия, приводящих к имплантации бластоцисты и наступлению беременности. Этому временному интервалу соответствует 6–8-й день после пика лютеинизирующего гормона, или 20–22-й день менструального цикла. Таким образом, успешная беременность четко связана с имплантацией бластоцисты в эндометрий в очень ограниченное время и в определенное место.

Одним из морфологических маркеров рецептивности эндометрия являются пиноподии — структуры, появляющиеся на поверхностном эпителии эндометрия,

которые существуют в течение 24–48 ч между 20 и 22-м днем цикла в середине лютеиновой фазы.

Патологические процессы в эндометрии нарушают рецептивность эндометрия, образование пиноподий и приживление эмбриона. В результате повреждающего действия формируются патологические изменения в эндо— и миометрии, сопровождающиеся нарушением рецепторного аппарата матки, дефектами имплантации [2,7].

Толщина эндометрия — один из наиболее важных факторов, влияющих на частоту наступления беременности, в т.ч. после ВРТ. Определение толщины эндометрия методом УЗИ, измеренной на день назначения овуляторной дозы ХГ в циклах овариальной стимуляции или на день начала назначения прогестерона в циклах ЗГТ, используется широко в ежедневной клинической практике. Адекватный рост эндометрия — это наличие его трехслойности. При толщине эндометрия 9,1–10 мм на 11— 13 день цикла наблюдается более высокая частота наступления беременности (ЧНБ) и родов живым плодом [3].

В циклах стимуляции овуляции кломифенцитратом его антиэстрогенное действие на рецепторы эстрогенов в эндометрии приводит к тому, что чаще наблюдаются рецепторы к прогестерону. Рост эндометрия происходит под воздействием эстрадиола, продуцируемого растущими фолликулами во время овариальной стимуляции, или вводимого экзогенно.

Препараты эстрадиола могут быть доставлены в организм пероральным, вагинальным и трансдермальным путем.

При недостаточности рецепторного аппарата у женщин с сохраненными параметрами овуляторного менструального цикла основное лечение включает циклическую гормональную терапию, направлено на усиление ангиогенеза и трофических процессов в эндометрии. Подготовка эндометрия в цикле стимуляции овуляции, к переносу эмбрионов в программе ЭКО для достижения его прегравидарной трансформации, создания оптимальных условий для имплантации, лютеиновой фазы менструального цикла при подготовке к беременности и ее дальнейшего сохранения часто требует назначение эстрадиола [2].

Пероральное назначение эстрадиола хорошо переносится пациентками, однако он активно метаболизируется в слизистой оболочке кишечника, его микрофлорой и в печени. При этом эстрадиол легко преобразуется в эстрон и эстрон-сульфат с уровнем в крови эстрогена в 3–6 раз выше, чем эстрадиола. Эстрон является слабым эстрогеном с низким сродством для обоих типов рецепторов эстрогенов. Для обеспечения высокого уровня эстрадиола в сосудах, снабжающих матку, и непосредственно в эндометрии необходимо назначать высокие дозы перорального эстрадиола. После перорального приема в результате метаболизма становится биодоступным лишь около 3% эстрадиола.

Трансдермальный эстрадиол может вызывать адекватный рост эндометрия, несмотря на более низкую концентрацию эстрадиола в крови по сравнению с пероральным введением, благотворнее влияет на рецептивность эндометрия [5]. В настоящее время широко применяется препарат Дивигель (компании «Орион Фарма», Финляндия) в качестве трансдермального геля, содержащего эстрадиол.

После нанесения на кожу 17 β -эстрадиол частично проникает непосредственно в капиллярный кровоток, а часть задерживается в подкожной клетчатке из-за своей липофильности и высвобождается постепенно. Это позволяет избежать первичного печеночного метаболизма и, разрушения эстрогенов, что обеспечива-

ет высокую биодоступность (до 82%). Создается депо эстрадиола в подкожной жировой клетчатке, которое приводит к постоянной концентрации и предсказуемому приросту эстрадиола в сыворотке крови (4).

Главное преимущество трансдермальных эстрогенов перед пероральными:

введение через кожу позволяет существенно снизить риск цереброваскулярной патологии, венозного тромбоза и других тромбозэмболических осложнений, а также полностью избежать неблагоприятного пролиферативного воздействия эстрогенов в просвете кишечника на слизистую желудочно-кишечного тракта и риска рака толстого кишечника (7).

Терапевтическая эквивалентность 1 мг трансдермального эстрадиола гемидрата сопоставима с 2 мг перорального эстрадиола валерата.

Мы провели пострегистроационные сравнительные наблюдения эффективности препарата «Дивигель».

Материалы и методы. Сравнение результатов подготовки (моделирования) эндометрия с использованием трансдермального геля эстрадиола (Дивигель) по сравнению с пероральным эстрадиолом (Прогинова) у пациенток проводилось по следующим критериям формирования эндометрия:

- УЗ: Толщина эндометрия в день введения ХГ более 8 мм;
- УЗ гиперэхогенной секреторной структуре его на 21 — 23 дни цикла;
- частоте наступления беременности.

Структура пациенток: с бесплодием и невынашиванием беременности в циклах КИО, в программе ВРТ (всего 60 чел.): по 30 в каждой группе.

1-я группа: пациентки, получавшие Дивигель трансдермально по 2 г 2 цикла

2-я группа: пациентки, получавшие Прогинова перорально по 4 мг 2 цикла

Критерии включения: возраст 24 — 37 лет, нормогонадотропные состояния, отсутствие половых инфекций, фертильная сперма у мужа, индекс массы тела (ИМТ) менее 30.

Критерии исключения: отсутствие эффекта от максимальных доз эстрогена в 1 цикле, острая инфекция, неэффективная стимуляции овуляции, аномалии развития матки.

С целью оптимизации метода индукции овуляции у пациенток с эндокринным бесплодием, невынашиванием беременности, в программах ВРТ мы провели ретроспективный анализ циклов КИО с использованием кломифенцитрата и эстрогена. Кломифенцитрат назначался пациенткам при нормогонадотропной ановуляции, как терапия первой линии, по общепринятой методике с 5 по 9 день менструального цикла в дозе 50 — 100 мг в день.

В циклах КИО проводился УЗ-мониторинг, при наличии доминантного фолликула диаметром 14 мм и толщине эндометрия менее 6 мм, дополнительно был назначен эстроген. При достижении доминантного фолликула 18–20 мм, для финального созревания ооцита и разрыва фолликула в обеих группах был назначен хорионический гонадотропин 5000 внутримышечно. Для поддержки лютеиновой фазы цикла все пациенты получали гестагенную поддержку в течение 14 дней до установления факта биохимической беременности.

Результаты исследования и обсуждение. Мониторинг показал различия в толщине эндометрия около 2 мм в пользу пациенток 1 группы, секреторный полноценный эндометрий на 30% чаще отмечен в 1 группе и ЧНБк на 16,7% выше у пациенток 1 группы, получавших гель эстрадиола (таблица 1).

Таблица 1 — Параметры мониторинга пациенток в 2-х группах

Показатели мониторинга	Группа 1	Группа 2
Толщина М-эхо на 10 — 12 день, (мм)	5,4 ± 0,6	5,4 ± 0,3
Толщина эндометрия в день введения ХГ, (мм)	8,4 ± 0,7	8,2 ± 0,5
Секреторная структура эндометрия через 7 дней после овуляции, (%)	22 — 73,3	13 — 43,3
Частота наступления беременности кумулятивная, (ЧНБК), (%)	14 — 46,7	9 — 30

Выводы. Предложенные подходы к увеличению толщины эндометрия в фертильных циклах при бесплодии, невынашивании беременности, в программах ВРТ включают назначение эстрогенов. При этом трансдермальный гель является наиболее предпочтительным за счет того, что отсутствует эффект первичного пассажа через печень и требуются меньшие дозировки эстрадиола для достижения адекватного роста эндометрия и наступления беременности.

Анализ эффективности геля и орального эстрадиола в двух равнозначных группах пациенток показал, что в 2 раза меньшая суточная доза геля (Дивигель 2мг) позволяет достичь лучшего качества эндометрия (на 30%). Беременность наступила чаще (на 16,7%) у пациенток 1 группы, чем во 2-й группе, принимавшей перорально Прогинову по 4 мг в сутки.

Литература

1. Алиева, В.Я. Современные достижения в комплексной подготовке эндометрия у пациенток в программах ЭКО (обзор литературы) / В.Я. Алиева, Е.В. Смольникова, М.В. Дюжева // Гинекология. — 2012. — № 3. — С. 14–15.
2. Боярский, К.Ю. Современный взгляд на проблему чувствительности и толщины эндометрия в программах ЭКО / К.Ю. Боярский, С.Н. Гайдуков, Н.А. Пальченко // Проблемы репродукции. — 2013. — № 4. — С.16–17.
3. Сметник, В.П. Эстрогены: от синтеза до клинического применения /. — 2012. — С. 76–79.
4. Серебрянникова, К.Г. Подготовка эндометрия к программам ЭКО у пациенток с бесплодием / К.Г. Серебрянникова, Е.Л. Кузнецова // Проблемы репродукции. — 2013. — №.4. — С.28–29.
5. Krasnow, J.S. Comparison of transdermal versus oral estradiol on endometrial receptivity / J.S. Krasnow, B.A Lessey, Naus G., L.L. Hall, D.S. Guzick, S.L. Berga // Fertil Steril. — 1996. Vol.65. — P. 332–336.
6. Edwards, R.G. Human implantation: the last barrier in assisted reproduction technologies?/ R.G Edwards // Reprod Biomed Online. — 2006. — Vol.13. — P.887–904.
7. Громова, О.А. Молекулярные и фармакологические механизмы стимуляции гиперкоагуляции пероральными и трансдермальными эстрогенами / О.А. Громова, И.Ю. Торшин // Гинекология. — 2013. — №.4. — С. 8–9.

PREPARATION AN ENDOMETRIUM BY ESTROGENS IN FERTILE CYCLE

Kamliuk A.M., Crupa S. G., Murza T.A.
RSPC «Mother and child», Minsk, Belarus

Defective endometrium during the periovulatory period meets at part of patients with infertility and miscarriage. Therapy by estrogens allows to achieve growth adequate an endometrium. In recent years for this purpose transdermal gel of an estradiol is widely applied. This form of introduction of a preparation has several advantages before the oral pills: the safe metabolism, less side effects, higher bioavailability, the best quality an endometrium and more frequency of pregnancy rate.

Key words: embrion implantation, preparation an endometrium, receptivity, pino-podia.

ВАГИНАЛЬНЫЕ ГЕЛИ ПРОГЕСТЕРОНА — ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЛЯ ПОДДЕРЖКИ ЛЮТЕИНОВОЙ ФАЗЫ В ЦИКЛАХ ЭКО

Камлюк А.М., Дусь И.Л., Гракович Л.Г.
ГУ РНПЦ «Мать и дитя», Минск, Беларусь

Резюме. Применение гестагенов для поддержки лютеиновой фазы и ранней беременности в лечении бесплодия после стимуляции овуляции увеличивает частоту наступления беременности и ее пролонгирования. Сравнение оральных форм с вагинальными подтвердило одинаковый эффект на эндометрий. Вагинальный гель — это оптимальная форма экзогенного прогестерона, со щадящим метаболизмом, минуя печень, и непосредственным воздействием на матку. В исследовании сравнивалась эффективность гелей прогестерона разных производителей. Оказалось, что дженерик достаточно эффективен в сравнении с оригинальным препаратом.

Ключевые слова: гестагенная поддержка, вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), вагинальный гель прогестерона, лютеиновая фаза (ЛФ).

Введение. Прогестерон в программах ВРТ необходим для поддержания активности желтого тела, которая продолжается в среднем до 10-й недели беременности, с целью защиты эндометрия, обеспечения полноценной имплантации и сохранения беременности на ранних стадиях. Наступление беременности в программе ЭКО отличается рядом особенностей, связанных с агрессивным гормональным воздействием, активацией аутоиммунных процессов и т.д. [1]. Развитию недостаточности лютеиновой фазы (ЛФ) в циклах ЭКО [7] способствует ряд изменений: высокие дозы экзогенных стероидов подавляют производство ЛГ, удаление во время пункции фолликулов при заборе ооцитов клеток гранулезы приводят к неполноценности желтых тел. Оценить истинный уровень недостаточности ЛФ сложно из-за неоднозначных диагностических критериев, в т.ч. параметров эндометрия [4].

В циклах ВРТ в ряде клиник отдается предпочтение прогестерону в вагинальном геле для гестагенной поддержки посттрансферного периода, профилактики лютеальной недостаточности. Проводились исследования показателей частоты наступления беременности в циклах ЭКО, с прогестероновой поддержкой лютеиновой фазы (ЛФ) они выше, чем без нее [3]. Вагинальное применение прогестерона, как показали исследования, имеет ряд преимуществ перед оральным и внутримышечным введением: отсутствие печеночного метаболизма и влияния кишечной микрофлоры, большая биодоступность, высокая концентрация непосредственно в органе — мишени, в маточном кровотоке, эффективное воздействие на эндометрий.

Невысокая концентрация в крови — это фактор уменьшения побочных эффектов, особенно на ЦНС. Из-за более низкого сывороточного уровня не происходит образование в печени веществ, вызывающих головокружение и сонливость [5]. Местные побочные эффекты всех вагинальных препаратов прогестерона регистрируются редко: вагинальные выделения, раздражение, кровомазания и редко диспареуния [4].

Более значительная эндометриальная концентрация позволяет реализовать все эффекты прогестерона локально: секреторная и децидуальная трансформация эндометрия, снижение активности гладкой мускулатуры матки и частоты сокращений миометрия, иммуносупрессивный эффект, что способствует повышению ЧНБ и ее развитию.

У вагинальных гелей прогестерона разработан оригинальный способ доставки по типу «масло в воде» с помощью биоадгезивного полимера — носителя, позволяющего контролировать и пролонгировать высвобождение лекарства. Обеспечивается медленное всасывание эмульсии, гидратацию тканей, поддержание кислого рН среды влагалища, что имеет дополнительные преимущества в отношении обеспечения защиты от вагинальных инфекций [2]. Диффузия прогестерона в орган — мишень происходит лимфогенно, трансцервикально, гематогенно и достигает дна матки, эндометрия через 5 часов после его введения. Локальный уровень прогестерона может поддерживаться до 72 — 96 часов. Воздействие прогестерона на матку релаксирующее, иммуномодулирующее, васкляризирующее, протекторное создает условия для имплантации и развития эмбриона.

Развивающаяся беременность зависит от прогестерона, секретируемого желтым телом до 7 недели беременности [5]. При беременности вагинальный гель прогестерона позволяет плавно перейти лютеоплацентарный переход после регресса желтого тела до активной продукции эндогенного прогестерона растущей плацентой. Добавки прогестерона должны назначаться, пока не начнется образование плацентарного гормона в достаточном количестве, что соответствует 8–10 неделям гестации [5].

Применение вагинального прогестерона столь же эффективно, как и внутримышечного, и ассоциировано с более низкой частотой развития синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ), чем использование хорионического гонадотропина (ХГ) в лютеиновую фазу. Достоверно более низкая частота выкидышей отмечена при использовании геля по сравнению с внутримышечным введением прогестерона [2]. Вагинальные формы прогестерона признаны экспертами в качестве первой линии выбора для гестагенной поддержки благодаря высокой эффективности, безопасности и хорошей переносимости.

Цель. Изучить клиническую эффективность, переносимость и безопасность лекарственного средства Сустен, геля вагинального, применяемого для поддержки лютеиновой фазы при экстракорпоральном оплодотворении, в сравнении с лекарственным средством Крайнон, гель вагинальный.

Материалы и методы. Проведено открытое сравнительное рандомизированное контролируемое клиническое испытание на базе отделения планирования семьи и ВРТ ГУ РНПЦ «Мать и дитя» в параллельных группах с целью сравнения эффективности и безопасности гелей прогестерона двух производителей.

Исследуемый препарат Сустен, гель вагинальный 8% в вагинальном аппликаторе одноразового использования 1,125 г, производства «Sun Pharmaceutical Industries Ltd.», Индия.

Препарат сравнения: Крайнон, гель вагинальный 8% в вагинальном аппликаторе одноразового использования 1,125 г, производства Fleet Laboratories Limited, Великобритания.

Основные критерии включения пациенток ЭКО:

1) некурящие пациентки репродуктивного возраста от 18 до 35 лет, страдающие бесплодием, не поддающимся лечению другими методами, у которых вероятность преодоления бесплодия с помощью вспомогательных репродуктивных технологий выше, чем другими методами лечения;

2) хороший ответ на стимуляцию яичников с получением 6 и более ооцитов;

3) хорошее и удовлетворительное оплодотворение. Эмбрионы хорошего качества;

4) не более 3 циклов применения вспомогательных репродуктивных технологий в анамнезе (экстракорпоральное оплодотворение, интрацитоплазматическая инъекция сперматозоидов в яйцеклетку и связанные с ними процедуры);

5) наличие регулярных спонтанных овуляторных менструальных циклов;

6) индекс массы тела от 18,5 до 24,9 кг/м²;

7) наличие подписанного письменного информированного согласия;

8) способность пациентки выполнять предписания врача-исследователя и соблюдать протокол;

9) отрицательный результат цитологического исследования мазка из шейки матки, полученный не позднее 1 года до скрининга.

Критерии оценки эффективности. Первичными показателями эффективности в исследовании являлись:

1) доля пациенток ЭКО, у которых к 14 дню после переноса эмбрионов значение хорионического гонадотропина составило 200 мЕД/мл и более;

2) доля пациенток с подтвержденной с помощью ультразвукового исследования беременностью на 21 день после переноса эмбрионов;

3) доля пациенток, у которых на 30 день после переноса эмбрионов при ультразвуковом исследовании определялось сердцебиение плода.

Безопасность. Характер, частота и выраженность нежелательных явлений на фоне введения Сустена, по отношению к таковым при введении Крайнона.

Переносимость лекарственных средств оценивалась на основании объективных данных, полученных исследователем в ходе проведения испытания и субъективных ощущений пациентки.

Статистические методы. Полученные цифровые величины изучаемых параметров, характеризующие эффективность, безопасность и переносимость ле-

карственных средств Сустен / Крайнон, были обработаны методами параметрической и непараметрической статистики.

Результаты исследования и обсуждение.

Оценка эффективности проводилась по вышеуказанным критериям.

– По уровню ХГ 200 мЕД/мл и более к 14 дню после переноса эмбрионов, что наблюдался у 12/30 (40,0%) пациенток группы 1 и у 14/30 (46,7%) пациенток группы 2.

– Методом ультразвукового исследования на 21 день после переноса эмбрионов: беременность была подтверждена у 12/30 (40,0%) пациенток группы 1 и у 14/30 (46,7%) пациенток группы 2.

– Визуализация сердцебиения плода при ультразвуковом исследовании на 30 день после переноса эмбрионов, что наблюдалось у 12/30 (40,0%) пациенток группы 1 и у 13/30 (43,3%) пациенток группы 2.

Отношение шансов для категории «доля пациенток, у которых к 14 дню после переноса эмбрионов значение хорионического гонадотропина составило 200 мЕД/мл и более» составило 0,76 (95% ДИ от 0,27 до 2,12). Отношение шансов для категории «доля пациенток с подтвержденной с помощью ультразвукового исследования беременностью на 21 день после переноса эмбрионов» составило 0,76 (95% ДИ от 0,27 до 2,12).

Отношение шансов для категории «доля пациенток, у которых на 30 день после переноса эмбрионов при ультразвуковом исследовании определялось сердцебиение плода» составило 0,87 (95% ДИ от 0,31 до 2,43). Статистически значимых различий между группами по всем анализируемым показателям эффективности выявлено не было ($p > 0,05$).

Результаты оценки безопасности.

В ходе исследования как минимум одно нежелательное явление (НЯ) было зарегистрировано в группе 1 у 11/30 (36,7%) пациенток, в группе 2 — у 18/30 (60,0%) пациенток. Среди нежелательных явлений, зарегистрированных в ходе исследования, наиболее часто наблюдалась боль внизу живота, болезненность молочных желез, головная боль, сонливость. Статистически значимых различий по частоте НЯ между группами не наблюдалось ($p > 0,05$). Большинство нежелательных явлений имели легкую степень тяжести. В ходе исследования у двух пациенток из группы 2 были зарегистрированы серьезные НЯ (одна пациентка — угрожающий аборт, одна пациентка — угрожающий аборт, синдром гиперстимуляции яичников, разрыв кисты желтого тела левого яичника, внутрибрюшное кровотечение). Степень тяжести НЯ «Угрожающий аборт» — средняя. Степень тяжести НЯ «Синдром гиперстимуляции яичников», «Разрыв кисты желтого тела левого яичника, внутрибрюшное кровотечение» — угрожающее жизни НЯ. Связь с приемом исследуемого препарата для всех серьезных НЯ — сомнительная. Терапия исследуемым препаратом не прекращалась, исход терапии положительный в обоих случаях.

Статистически значимых различий между группами 1 и 2 по показателям жизненно важных функций (температура тела, систолическое и диастолическое АД, ЧСС) не наблюдалось ($p > 0,05$). По результатам рангового дисперсионного анализа Фридмана показателей «температура тела», «ЧСС», «САД», «ДАД» статистически значимых отличий в обеих группах выявлено не было ($p > 0,05$).

Эффективность исследуемого препарата Сустен сопоставима с эффективностью препарата Крайнон, при применении у пациенток с бесплодием для под-

держки лютеиновой фазы при экстракорпоральном оплодотворении. Статистически значимых различий между группами по всем анализируемым показателям эффективности выявлено не было.

На основании полученных данных о безопасности, можно сделать вывод о сопоставимом профиле безопасности и переносимости препарата Сустен в сравнении с препаратом Крайнон.

Выводы. Результаты применения обоих гелей достоверно сопоставимы. Отличия по частоте наступления беременности (ЧНБ) составили 6,7% в пользу Крайнона, но эта разница сократилась до 3,3% по частоте пролонгирования беременности с живым плодом до 6 недель. Частота нежелательных явлений легкой степени сопоставима. Нежелательные явления тяжелой степени имели место в группе Крайнона (2 случая) и не отмечались в группе Сустена.

Учитывая допустимый предел эффективности различий 20% между оригинальным препаратом и дженериком, полученные результаты применения Сустена, имевшего только на 3,3% меньше частоту развивающейся беременности, позволяют рекомендовать этот аналог прогестерона для широкого внедрения в практику гинекологов и репродуктологов.

Литература

1. Сидельникова, В.М. Невынашивание беременности / В.М. Сидельникова. — Москва: Медицинское информационное агенство, 2010. — 536 с.
2. Назаренко, Т.А., Эффективность гестагенов в зависимости от способа введения / Т.А.Назаренко, Н.А. Зыряева, М.У. Магомедова // Проблемы репродукции. — 2013. — № 2. — С. 17–19.
3. Mark Bowman. Induction of an ovulation at the intrauterine inseminations / Mark Bowman // GlobalFertil.Acad. — 2013. — Vol.10. — P 25–26.
4. Piter Kovax. Frequently asked questions about use of progesteron for support of a luteal phase in IVF cycles/ Piter Kovax // Medscape Education Ob/Gyn & Women's Health. — 2011.
5. Janelle Luk. Progesteron support of a luteal phase in IVF cycles / Janelle Luk, Pasquale Patrizio // Medscape Education Ob/Gyn & Women's Health. — 2011. 11/15/2011.
6. Polyzos NP., Vaginal progesterone gel for luteal support in IVF/ICSI cycles: a meta-analysis / Polyzos NP, Messini CI, Papanikolaou EG// Fertil Steril. — 2010. — Vol. 94. — P. 2083 — 2087.
7. Ganesh A. Comparison of oral dydrogesterone with progesterone gel and micronized progesterone for luteal support in 1,373 women undergoing in vitro fertilization: a randomized clinical study / Ganesh A, Chakravorty N, Mukherjee R // Fertil Steril. — 2010. Vol.95. — P. 1961–1965.

PROGESTERONE VAGINAL GELS — EFFICIENCY FOR LUTEAL SUPPORT IN IVF CYCLES.

Kamliuk A.M., Dus I.L., Grakovich L.G.

RSPC «Mother and child», Minsk, Belarus

Gestagen support of a luteal phase and early pregnancy in treatment of infertility after ovarian stimulation increases the frequency of pregnancy rate and its prolongation. Comparison of oral forms with the vaginal confirmed that both formulations have similar effects on the endometrium. Vaginal gel is an optimum form of an exogenous progesterone, with the sparing metabolism, passing a liver and direct impact on a uterus. In research efficiency two progesterone gels of different producers was compared.

It appeared that generic is rather effective in comparison with an original progesterone gel.

Key words: Gestagen support, art reproductive technologies (ART), in vitro fertilization (IVF), progesterone vaginal gel.

КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОБЩЕКЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ КРОВИ И МОЧИ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

Курлович И.В.¹, Зубовская Е.Г.¹, Светлицкая С.Г.², Вильчук К.У.¹,
Белуга М.В.¹, Нагибович С.Ю.¹, Митрошенко И.В.¹, Юркевич Т.Ю.¹,
Былга З.В.¹, Демидова Р.Н.¹.

*ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Резюме. Беременность сопровождается многочисленными изменениями в организме женщины. Эти изменения направлены на обеспечение нормального развития плода и благополучный исход беременности. Лабораторные показатели изменяются в зависимости от периода гестации. Дано патогенетическое обоснование изменений общего анализа периферической крови у беременной женщины по срокам гестации. Приведенные данные способствуют пониманию реализации адаптационных механизмов в организме женщины во время беременности.

Ключевые слова: беременные женщины, лабораторные показатели.

Введение. Беременность сопровождается глубокой физиологической перестройкой функционирования многих органов и систем в организме женщины, направленной на обеспечение нормального развития плода и сохранение здоровья матери. При беременности происходит ряд изменений со стороны картины периферической крови, белкового, липидного, углеводного обменов, системы гемостаза, эндокринной системы и др. [1, 2, 3, 4, 5].

На этапе раннего эмбриогенеза с формированием плаценты у беременной женщины развивается синдром иммунного воспалительного ответа, который до настоящего времени остается одним из недостаточно изученных аспектов. Активация системы комплемента, повышенная функциональная активность нейтрофилов, секреция провоспалительных цитокинов указывают на то, что течение беременности сопровождается воспалительной реакцией, способствующей развитию гестационных осложнений. Неадекватный воспалительный ответ может стать причиной невынашивания беременности, самопроизвольного выкидыша, задержки роста плода, антенатальной гибели плода и др. [6, 7, 8, 9, 10]. Современные методы лабораторных и инструментальных исследований позволяют на ранних этапах беременности проследить нормальное течение беременности и выявить развитие гестационных осложнений.

Общеклиническое исследование крови отражает реакцию кроветворных органов на воздействие различных физиологических и патологических факторов и позволяет получить комплексное представление о состоянии организма беременной.

Количественные и качественные изменения форменных элементов крови указывают на различные патологические состояния — анемии, инфекционно-воспалительные заболевания, некротические процессы, болезни крови и др.

У беременной женщины картина периферической крови имеет особенности. В соответствии с потребностями организма беременной женщины и ее плода во время беременности увеличивается объем циркулирующей крови и ее компонентов — объем плазмы и объем эритроцитов. Физиологическое значение этого феномена — нивелирование кровопотери в родах. Увеличение объема циркулирующей крови обеспечивает также транспорт усилившегося во время беременности обмена веществ, повышает кровоснабжение жизненно важных органов (сердце, печень, почки и др.).

Объем циркулирующей крови (ОЦК) начинает нарастать со второго триместра беременности и достигает максимума в третьем триместре, увеличиваясь на 30–40%. Увеличение ОЦК у женщин происходит преимущественно за счет плазмы, объем которой в III триместре превышает уровень ее в I триместре на 40%, в то время как объем эритроцитов только на 12–15%. В результате реализации адаптационных механизмов в организме женщины развивается умеренная гиперволемическая аутогемодилуция, вследствие чего возникает физиологическая анемия. Закономерно снижается содержание гемоглобина и величина гематокрита, начиная с 6–8 недель от начала беременности и достигает минимальных значений к 16–22 неделе беременности (в среднем гемоглобин составляет 110 г/л, гематокрит — 33%). При этом размеры эритроцитов и их насыщенность гемоглобином не нарушаются.

Диспропорция между объемом плазмы и объемом форменных элементов крови (эритроцитов), а также снижение вязкости крови приводит к повышению скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 30–40 мм/ч, в некоторых случаях — до 50–55 мм/ч. СОЭ может оставаться повышенной в течение трех недель после родов. В связи с этим, СОЭ, как показатель воспалительного процесса, у беременных, утрачивает свое клинико-диагностическое значение.

Наиболее существенные сдвиги в общем анализе крови при физиологически протекающей беременности выявляются во второй половине беременности (таблица 1).

Таблица 1 — Общий анализ крови при физиологически протекающей беременности (Л.А. Смирнова, 2009)

Показатели крови	Пределы нормальных колебаний (II — III триместры беременности)
Эритроциты	$(3,6-4,0) \cdot 10^{12}/л$
Гемоглобин	110–135 г/л
Ретикулоциты	2–2,5%
Тромбоциты	$(150,0-350,0) \cdot 10^9/л$
СОЭ	до 45 мм/ч
Лейкоциты	$(7,0-16,0) \cdot 10^9/л$
Палочкоядерные нейтрофилы	4–10 (12)%
Сегментоядерные нейтрофилы	60–80%
Эозинофилы	0–1%
Базофилы	0–0,5%
Лимфоциты	10–15%
Моноциты	3–8%

Эритроциты (RBC) — наиболее многочисленные форменные элементы крови. **В норме количество эритроцитов составляет у женщин $3,7\text{--}4,7 \times 10^{12}/\text{л}$ у мужчин — $3,9\text{--}5,1 \times 10^{12}/\text{л}$.**

Снижение количества RBC в крови является одним из критериев анемии. Степень эритроцитопении широко варьирует при различных формах анемии. Количество эритроцитов, помимо анемий, снижается при увеличении объема циркулирующей крови (ОЦК), что характерно для беременных.

Повышенное количество эритроцитов (эритроцитоз) может быть симптоматическим, т.е. вторичным при разнообразных гипоксических состояниях, стрессе, ожогах, неукротимой рвоте, приеме диуретиков, избытке андрокортикоидов и др. Первичный абсолютный эритроцитоз встречается при опухолях системы крови и реже может быть наследственным.

Благодаря исследованию анализа периферической крови на гематологических анализаторах, проводится определение таких показателей как средний объем эритроцита (MCV, фл), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH, пг), средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC, г/л), показатель анизоцитоза (распределение эритроцитов по объему, RDW, %), и другие. На анализаторах имеется возможность распечатать распределение клеток по объему — гистограммы эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов.

Значение MCV в пределах 80–100 фл характеризует эритроцит как нормоцит, меньше 80 фл как микроцит, больше 100 фл — как макроцит. Клиническое значение MCV используют главным образом для характеристики типа анемии. Его значение аналогично значению однонаправленных изменений — цветового показателя и содержания гемоглобина в эритроците (MCH), так как обычно макроцитарные анемии являются одновременно гиперхромными (или нормохромные), а микроцитарные — гипохромными. Изменение MCV может дать полезную информацию о нарушении водно-электролитного баланса. Повышенное значение MCV свидетельствует о гипотоническом характере нарушений водно-электролитного обмена, понижение — о гипертоническом характере.

Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH) в норме 27–34 пг. Этот показатель всегда соотносится с MCV, цветовым показателем и MCHC. На основании этих показателей различают нормо-, гипо— и гиперхромные анемии. Снижение MCH (гипохромия) характерно для гипохромных и микроцитарных анемий, включая железодефицитную анемию, анемию при хронических болезнях, свинцовом отравлении, талассемии, некоторых гемоглобинопатиях. Повышение MCH (гиперхромия) наблюдается при мегалобластных анемиях, многих хронических гемолитических анемиях, после острой кровопотери, заболеваниях печени, приеме контрацептивов, цитостатиков, противосудорожных препаратов и др.

Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC) в норме 326–360 г/л (предельная загрузка эритроцита гемоглобином при нормальном объеме клетки). MCHC характеризует насыщенность эритроцита гемоглобином. Этот показатель используют для дифференциальной диагностики анемий. Снижение MCHC характерно для гипохромных анемий и гипоосмолярных нарушений водно-электролитного баланса, повышение — для гиперхромных анемий и гиперосмолярных нарушений водно-электролитного баланса.

Величина распределения эритроцитов по объему (RDW) в норме составляет 11,5–14,5%. Высокое значение RDW означает гетерогенность популяции эритроцитов или наличие в пробе крови нескольких популяций эритроцитов (на-

пример, после переливания крови). Показатель RDW следует анализировать вместе с гистограммой эритроцитов.

Цветовой показатель (ЦП) отражает относительное содержание гемоглобина в эритроците, клинически аналогичен MCH и коррелирует с MCV. По величине ЦП анемии принято делить на гипо— (ЦП < 0,8), нормо— (ЦП 0,85–1,05) и гиперхромные (ЦП > 1,10).

Гемоглобин (Hb) .В норме у женщин содержание Hb составляет 120–140 г/л, у мужчин — 130–160 г/л.

Несмотря на потерю большого количества железа во время беременности и родов, развития анемии обычно не происходит, так как у беременных женщин повышается усвоение алиментарного железа, происходит мобилизация железа из депо, а кровопотеря во время родов быстро компенсируется за счет повышения регенерации крови. Поэтому железодефицитная анемия развивается только при определенных условиях:

- истощение депо железа;
- недостаточное поступление железа с пищевым рационом;
- нарушение всасывания железа в кишечнике;
- повышенный расход железа;
- сложные и комбинированные нарушения продукции эндогенного эритропоэтина.

Для беременных женщин, согласно рекомендациям ВОЗ (2001), за нижнюю границу нормы принято: показатель гемоглобина 110 г/л (у небеременных — 120 г/л), величина гематокрита — 33%, количество эритроцитов — $3,5 \cdot 10^{12}/л$, уровень сывороточного ферритина — 15 мкг/л.

Уровень железа в норме у женщин колеблется от 9,0 до 30,4 мкмоль/л, у мужчин — 11,6–31,3 мкмоль/л, содержание трансферрина — 1,7–3,4 (2–4) г/л.

В клинической практике используется понятие «анемия беременных», за которое принимают появление анемического синдрома до наступления беременности и усугубление его в период гестации. Анемия беременных протекает тяжелее, так как представляет собой осложнение, подобное позднему гестозу. При развитии анемии до беременности организм успевает к ней адаптироваться.

Около 85% всех анемий беременных приходится на долю железодефицитных (ЖДА). Характерная картина периферической крови при железодефицитных анемиях — гипохромия, микроцитоз, овалоцитоз. При ЖДА снижается уровень гемоглобина, количество эритроцитов, величина гематокрита, величина показателей эритроцитарных индексов: MCH, MCHC, MCV, ЦП. Уменьшается концентрация сывороточного железа, повышается уровень ОЖСС, снижается коэффициент насыщения трансферрина железом (таблица 2).

В постановке ЖДА уровень железа не играет решающей роли, т.к. уровень железа снижается при острофазном ответе, при анемии хронического воспаления. Для подтверждения диагноза железодефицитной анемии необходимо определить концентрацию ферритина в сыворотке крови. Этот показатель наиболее полно и адекватно отражает состояние депо железа в организме. Уровень ферритина, в отличие от сывороточного железа, не подвержен суточным ритмам. **Референтное значение ферритина у мужчин составляет 15–200 мкг/л, у женщин — 12–150 мкг/л.**

Ферритин является белком острой фазы воспаления. Повышается уровень ферритина независимо от уровня железа в организме — при остром и хрониче-

ском воспалении, онкологических и онкогематологических заболеваниях, болезнях почек, печени, ревматоидном артрите и др. При беременности уровень ферритина может не соответствовать степени тяжести анемии (влияние субклинически протекающих инфекций).

Наиболее чувствительным индикатором активности, как эритропоэза, так и дефицита железа являются растворимые рецепторы к трансферину. Их уровень повышается при ЖДА, а также и при усилении пролиферативных процессов в костном мозге и при онкологических заболеваниях. В отличие от ферритина количество рецепторов к трансферину остается стабильным при воспалительных процессах и беременности.

Анемия хронических заболеваний (АХЗ) сопровождается функциональным дефицитом железа, при этом происходит блокада железа в макрофагах, гепатоцитах и эритроцитах. Ключевую роль при этой анемии играет гепсидин, функцией которого является передача железа трансферину, доставка железа к эритрокариотам костного мозга. При АХЗ эта функция гепсидина нарушается, возникает понижение железа в периферии. Гепсидин ингибирует всасывание железа в кишечнике, блокирует транспорт железа через плаценту, блокирует выход железа из макрофагов.

Значительно реже при беременности наблюдается гиперхромная макроцитарная анемия, основной причиной развития которой у беременных является дефицит в организме фолиевой кислоты, обусловленной недостатком фолатов в пище.

Гематокритная величина (Ht) — объемная фракция форменных элементов в цельной крови, второй по значимости показатель общего анализа крови после гемоглобина. Это ориентировочный показатель гемоконцентрационных сдвигов и гемодилюции.

В норме Ht у женщин составляет 36–42% (0,36–0,42л/л), у мужчин — 38–49% (0,38–0,49л/л).

Величина гематокрита используется для оценки степени выраженности анемии, при которой он может снижаться до 25–15%. Повышение Ht до 50–55% характерно для эритремии. У беременных, особенно во второй половине, гематокрит снижается.

Таблица 2 — Показатели обмена железа в сыворотке крови беременных женщин с анемиями (Макарова Е.А. и соавт., 2013)

Показатели	Здоровые женщины	Здоровые беременные	Беременные с гемодилюцией	Беременные с анемией при пиелонефрите	Беременные с ЖДА
Гемоглобин, г/л	123,6±7,6	114,5±5,3	104,9±8,3*	103,2±4,9*	98,9±4,5**
Железо, мкмоль/л	22, 0±2,4	21,5±3,2	16,8±1,84*	29,9±2,76	10,3±1,1**
Трансферрин, мг/дл	282,4±10,7	385,5±22,0*	286,0±19,3	418,1±48,3*	421,3±32,24*
Растворимые рецепторы трансферрина, МЕ/мл	362,5±35,9	348,0±67,7	460,7±53,3	292,6±34,8	712,3±65,7**
Церулоплазмин, мкмоль/л	389,0±16,0	690,4±49**	702,0±63,0**	1256,0±87,0**	559,0±43,0*

Примечание

* — $P < 0,05$ в сравнении со здоровыми небеременными;

** — $P < 0,005$ в сравнении со здоровыми беременными

Ретикулоциты (RET) — незрелые эритроциты, отличающиеся от зрелых эритроцитов содержанием остатков цитоплазматических структур. **Нормальное количество ретикулоцитов в периферической крови составляет 0,5–1,2% (0,40–80х10⁹/л)** от всех, циркулирующих в крови эритроцитов, что свидетельствует о сбалансированном процессе разрушения и образования эритроцитов. Увеличение числа ретикулоцитов наблюдается при усиленной регенерации кроветворения. Наиболее значительное увеличение количества ретикулоцитов наблюдается при гемолитических анемиях (особенно в период криза), остром дефиците кислорода, после кровопотери, лечения препаратами железа. Снижение количества ретикулоцитов отмечается при гипорегенераторных анемиях, лечении цитостатиками, лучевой болезни, злокачественных опухолях и др.

Тромбоциты (PLT). Количество тромбоцитов во время беременности не изменяется, однако может встречаться идиопатическая тромбоцитопения или развиваться гестационная тромбоцитопения [11]. **В норме в циркулирующей крови количество тромбоцитов колеблется в пределах 150–450х10⁹/л.** При патологических состояниях, приводящих к ускоренному потреблению тромбоцитов, костный мозг может в 8–10 раз увеличить их продукцию.

MPV (средний объем тромбоцитов) **в норме составляет 7–10 фл.** Отмечается связь размера тромбоцитов с их функциональной активностью. По мере старения объем тромбоцитов уменьшается. Показатель MPV необходимо интерпретировать параллельно с анализом гистограмм распределения тромбоцитов по объему. Наличие в крови преимущественно молодых форм тромбоцитов приводит к сдвигу гистограммы вправо, старые клетки располагаются в гистограмме слева.

Показатель PDW (гетерогенность тромбоцитов по объему) **в норме составляет 10–20%,** его повышение может быть признаком миелопролиферативных заболеваний, присутствия агрегатов тромбоцитов, микроцитов, шизоцитов.

Тромбокрит (PCT) показывает долю тромбоцитов в объеме цельной крови **и в норме находится в пределах 0,15–0,40%.** При увеличении количества тромбоцитов этот показатель повышается.

Тромбоцитоз (повышенное количество тромбоцитов более 450х10⁹/л) может сопровождать различные заболевания и клинические состояния (симптоматические, вторичные, реактивные тромбоцитозы), однако при этом количество тромбоцитов не достигает очень высоких цифр (1000х10⁹/л). Первичный тромбоцитоз является проявлением лимфопролиферативных заболеваний. Тромбоцитопении — группа синдромов, при которых количество тромбоцитов менее 150–140х10⁹/л. Геморрагический синдром может наблюдаться при уровне тромбоцитов менее 30х10⁹/л и даже 50х10⁹/л.

Лейкоциты (WBC) — это ядросодержащие клетки крови белого ряда, образуются в костном мозге и лимфатических узлах. Основная функция лейкоцитов — защита организма от чужеродных бактерий. Иммунологическая реакция реализуется благодаря фагоцитарной активности лейкоцитов, их участию в клеточном и гуморальном иммунитете.

Количество лейкоцитов в периферической крови у женщин при физиологически протекающей беременности может изменяться (таблица 3), нередко встречается лейкоцитоз до $12 \times 10^9/\text{л}$ (реже до $16 \times 10^9/\text{л}$).

В норме у взрослых количество WBC составляет 4,0–9,0 $\times 10^9/\text{л}$.

При интерпретации лейкоцитарной формулы следует учитывать не только процентное содержание отдельных видов клеток (относительное количество), но и абсолютное количество клеток в единице объема крови.

Морфологические особенности белой крови при беременности могут проявиться в усиленной зернистости нейтрофилов, в некоторых случаях возможно увеличение числа палочкоядерных нейтрофилов, метамиелоцитов, миелоцитов на фоне снижения содержания лимфоцитов и моноцитов. Очевидно, что это обстоятельство является отражением перестройки иммунологической реактивности организма женщины во время беременности.

Лейкоцитоз (увеличение количества лейкоцитов в периферической крови более $10,0 \times 10^9/\text{л}$) наиболее часто развивается при острых инфекциях и других воспалительных заболеваниях, некрозе тканей, лейкемиях, травмах, ожогах, злокачественных заболеваниях, уремии и др.

Лейкопения (уменьшение количества лейкоцитов менее $4,0 \times 10^9/\text{л}$). Лейкопения характерна для гипоплазии и аплазии костного мозга, которые встречаются при действии ионизирующего излучения, сепсисе, некоторых видах острых лейкозов, вирусных инфекциях, системной красной волчанке, миелофиброзе, метастазах в костный мозг, продолжительном приеме лекарственных препаратов (сульфаниламиды, антибиотики, химиотерапия и др.). Однако изменение общего количества лейкоцитов можно рассматривать только «как сигнал тревоги», требующий дальнейшей расшифровки за счет какого именно вида клеток увеличено или снижено число лейкоцитов [12].

В зависимости от наличия в цитоплазме специфической зернистости лейкоциты делят на гранулоциты (нейтрофилы, эозинофилы, базофилы) и агранулоциты (моноциты и лимфоциты).

Нейтрофилы составляют 50–72% всех лейкоцитов. Основная функция этих клеток — защита организма от инфекций, основное свойство — способность к фагоцитозу.

Нейтрофилез (нейтрофилия) — увеличение количества нейтрофилов более $8,0 \times 10^9/\text{л}$ является характерным критерием любого инфекционного воспалительного процесса.

Нейтронения — уменьшение количества нейтрофилов менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$ особенно отмечается при затяжных инфекциях, болезнях системы крови, воздействии цитостатиков, противоопухолевых препаратов. Особую группу составляют лекарственные нейтропении, связанные с повышенной чувствительностью пациентов к препаратам либо с длительным их приемом.

Агранулоцитоз — значительное снижение количества нейтрофилов в периферической крови вплоть до полного их исчезновения приводит к снижению устойчивости организма к инфекциям и развитию бактериальных осложнений.

Таблица 3 — Показатели периферической крови при физиологической беременности (С.В. Лелевич, 2010)

Показатели	Небеременные	Беременные		
		I триместр	II триместр	III триместр
Гемоглобин, г/л	120–140	112–145	108–140	108–140
Эритроциты, $10^{12}/л$	3,7–5,0	3,7–5,0	3,5–4,8	3,7–4,8
Гематокрит, %	36–42	36–42	34–40	31–39
Лейкоциты, $10^9/л$	4,0–9,0	5,0–10,0	5,3–10,0	5,6–12,0
Палочкоядерные нейтрофилы, %	1–6	1–6	4–9	4–9
Сегментоядерные нейтрофилы, %	45–70	45–70	62–69	62–69
Лимфоциты, %	18–40	18–40	16–29	16–29
Моноциты, %	2–9	2–9	3–5	3–5
Базофилы, %	0–1	0–1	0–1	0–1
Эозинофилы, %	0–5	0–5	1–2	1–2
Ретикулоциты, ‰	2–12	2–12	2–12	2–12
СОЭ, мм/ч	2–15	2–15	10–25	12–40

Эозинофилы составляют 0,5–5% всех лейкоцитов. Это клетки, фагоцитирующие комплексы антигенов с антителами, участвуют в реакциях гиперчувствительности немедленного и замедленного типов.

Эозинофилия — увеличение количества эозинофилов в крови более $0,4 \times 10^9/л$, часто сопровождается паразитарными инвазиями, аллергиями, инфекциями, может встречаться при опухолевом росте, лейкозах, аутоиммунных заболеваниях и др.

Эозинопения — снижение количества эозинофилов в крови менее $0,04 \times 10^9/л$, встречается при тяжелых гнойных инфекциях, интоксикациях. Эозинопения может быть обусловлена повышением адренокортикоидной активности.

Базофилы — клетки крови, содержащие в цитоплазме гранулы гистамина, серотонина, составляют 0–1%. Главная функция этих клеток — участие в реакциях гиперчувствительности немедленного и замедленного типов, а также в воспалительных реакциях. **Базофилия** (повышение количества базофилов более $0,1 \times 10^9/л$) может наблюдаться в период беременности.

Моноциты составляют 2–10% лейкоцитов. Моноциты костного мозга и периферической крови, а также формирующиеся из них органы — тканеспецифические макрофаги, образуют чрезвычайно важную клеточную систему — макрофагальную или систему мононуклеарных фагоцитов, выполняющую в организме многочисленные и разнообразные функции.

Моноцитоз (увеличение количества моноцитов более $0,7 \times 10^9/л$) может наблюдаться при хронических и подострых инфекциях, аутоиммунных заболеваниях, миеломной болезни, злокачественных опухолях, в период выздоровления от острых инфекций.

Моноцитопения (уменьшение количества моноцитов менее $0,08 \times 10^9/л$) может наблюдаться при септических состояниях, острых инфекциях.

Лимфоциты составляют 20–40% от всего числа лейкоцитов. Это главные клетки иммунной системы, распознающие чужеродные антигены и формирующие

щие иммунологический ответ организма. Лимфоциты активно участвуют в патогенезе иммунодефицитных состояний, инфекционных, аллергических, лимфо-пролиферативных процессах, трансплантационных конфликтов.

Абсолютный лимфоцитоз (повышение количества лимфоцитов более $4,0 \times 10^9/\text{л}$) наблюдается при хронических бактериальных и вирусных инфекциях, туберкулезе легких, некоторых заболеваниях системы крови, инфекциях любой этиологии у детей первых лет жизни, в период выздоровления от острых инфекций и др.

Абсолютная лимфоцитопения (снижение количества лимфоцитов менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$) развивается при врожденных и приобретенных иммунодефицитных состояниях, острых инфекциях и интоксикациях, лучевой болезни, апластической анемии, стрессе, лечении иммунодепрессантами др.

Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — неспецифический показатель и зависит от многих факторов. Нормальные показатели СОЭ по методу Панченкова для женщин 2–15 мм/ч, для мужчин — 1–10 мм/ч, по методу Вестергрена для женщин — до 20 мм/ч, для мужчин — до 15 мм/ч. У новорожденных СОЭ замедлена, что обусловлено высоким уровнем гематокрита и низким содержанием глобулинов.

У беременных женщин отмечается ускоренная СОЭ, особенно в третьем триместре. Повышение СОЭ наблюдается при острых инфекционных и воспалительных процессах, некротических процессах, коллагенозах, интоксикациях, анемиях, состояниях после травм, операций и др. Уменьшение СОЭ характерно для эритроцитозов, при обезвоживании, повышении вязкости крови и др.

Наиболее чувствительным клинико-лабораторным маркером воспаления, эндотелиальной дисфункции и некроза является С-реактивный белок (СРБ). У беременных женщин СРБ повышается до 10–13 мг/л (в норме в зависимости от наборов реагентов — 5,0–6,0 мг/л). Уровень высокочувствительного С-реактивного белка (hsСРБ) у беременных в первом триместре повышается до 2,0–3,0 мг/л, в третьем — до 5,0–6,0 мг/л (в норме — 0,47–1,34 мг/л). При гестационных осложнениях причиной значительного увеличения hsСРБ является системное воспаление, ассоциированное с эндотелиальной дисфункцией [13].

Общеклиническое исследование мочи включает определение физических свойств, химического состава и микроскопического изучения осадка. **Общий анализ мочи у беременных не отличается от нормы.** Однако оценка общеклинического исследования мочи у беременной женщины (выявление бактериурии, лейкоцитурии, протеинурии, цилиндрурия и др.) имеет важное клинико-диагностическое значение, так как гестационный пиелонефрит отмечается у 6–8% беременных и развивается чаще всего в 18–22 недели беременности [14]. Реакция мочи в норме при смешанной диете слабощелочная либо нейтральная (рН 5,5–7,0). Для беременных при гестозах характерно сдвиг рН в щелочную сторону.

В норме в моче белок отсутствует, в суточной моче его содержание не превышает 30 мг/сутки. **Микропротеинурия** (микроальбаминурия) — это выделение с мочой белка от 30, но не более 300 мг/сутки. Этот показатель является ранним признаком нефропатии, прежде всего при сахарном диабете и артериальной гипертензии. Протеинурия — потеря белка с мочой более 300 мг/сутки. При появлении протеинурии необходимо определить суточный диурез и суточную потерю белка, поскольку в течение суток происходит неравномерная потеря белка через почечный фильтр.

Литература

1. Газиева И.А., Чистякова Г.Н. Особенности неспецифического воспалительного ответа в ранние сроки беременности / Труды научн.-практ. конференции «Лабораторная медицина в свете Концепции развития Здравоохранения России до 2020 года». — Москва: Лабора, 2009. — С. 143–144.
2. Zubovskaya E.T., Serjan T.A., Mосько П.Л. Кириленко В.П. Особенности диагностической информативности некоторых биохимических показателей у беременных с гестозом // *ARS Medica*. — 2010. — №14. — С. 188–189.
3. Кириленко В.П., Воскресенский С.Л., Камышников В.С., Zubovskaya E.T., Тимошенко Т.А. Содержание общих гликозаминогликанов и их фракций, активность гиалуронидазы в сыворотке крови и цервикальной слизи при физиологическом течении беременности / Сб. материал. VII съезда специалистов клинической лабораторной диагностики. Минск, 25–26 октября 2007 г. — С. 139–143.
4. Панкратова О. А., Римашевский В.В. Состояние углеводного обмена и течение беременности при разных способах инсулинотерапии у женщин с сахарным диабетом I типа. Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности. Сборн. научн. Трудов, выпуск 5, Минск. — 2012. — 69–75.
5. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности — современный взгляд на проблему // *Акушерство и гинекология*. — 2007. — № 5. — С. 24–26.
6. Смирнова Л.А. Клиническая трактовка общего анализа крови. — Минск: БелМАПО, 2009. — 20 с.
7. Пересада О.А., Дусь И.Л., Камлюк А.М. Современная концепция невынашивания беременности: этиопатогенез, диагностика, профилактика и лечение. — Минск: Доктор Дизайн, 2012. — 66 с.
8. Можейко Л.Ф., Коршикова Р.Л., Савицкая В.М. и др. Массивные акушерские кровотечения: учеб. — метод. пособие Минск: БГМУ, 2012. — 23 с.
9. Стрижаков А.Н., Игнатка И.В. Потери беременности. — М.: МИА, 2007. — 224 с.
10. Стрижаков А.Н., Игнатка И.В., Тимохина Е.В., Белоцерковцева Л.Д. Синдром задержки плода; патогенез, диагностика, лечение, акушерская тактика / А.Н.Стрижаков, И.В.Игнатка, Е.В.Тимохина, Л.Д. Белоцерковцева. — Л.Д.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 120 с.
11. Горская Н.Л. Роль диагностики тромбоцитопений у беременных / Н.Л. Горская, Н.А. Носова // *Лаборатория*. — 2013. — №1. — С. 3–5.
12. Лелевич С.В. Клинико-лабораторные особенности периода беременности: учеб.-метод. пособие для студентов лечебного, педиатрического факультетов и врачей — Гродно, ГрГМУ, 2010. — 52 с.
13. Сердюк Г.В., Момот А.П., Игнатова М.Б., Воробьева Е.Н., Дмитриенко К.В. Иммунологические изменения и С-реактивный белок как предикторы системного воспалительного ответа при беременности // *Гемостазиология*. 2012. — №2. — С. 25–32.
14. Серов В.Н., Маркин С.А. Критические состояния в акушерстве. Руководство для врачей. — М. — 2003. — 582 с.

EVALUATION OF LABORATORY PARAMETERS IN PREGNANT WOMEN

**Kurlovich I.V.¹, Zubovskaya E.T.¹, Svetlitzkaya S.G.², Vilchuk K.U.¹,
Belyga M.V.¹, Nagibovich S.Y.¹, Mitroshenko I.V.¹, Iurkevich T. Iu.¹,
Bliga Z. V.¹, Demidova R. N.¹**

*Republic Scientific Practical Centre «Mother and Child», Minsk, Belarus;
Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus*

Summary. Pregnancy is accompanied by many changes in a woman's body. These changes are aimed at ensuring normal fetal development and successful pregnancy outcome. Pathogenetic substantiation given changes in laboratory tests in pregnant women for gestational age. These data contribute to the understanding of the implementation of adaptive mechanisms in the body during pregnancy.

Key words: pregnancy women, laboratory tests.

СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ИНФУЗИОННО-ТРАНСФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОК С АКУШЕРСКИМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ

¹И.В. Курлович, ²Э.В. Дашкевич, ³В.В. Римашевский, ¹М.В. Белуга,
¹Р.Н. Демидова, ¹Е.Т. Зубовская, ¹И.В. Митрошенко, ¹Т.Ю. Юркевич,
¹Л.Ф. Овчинникова

¹ГУ РНПЦ «Мать и дитя», ²ГУ РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологий, ³ГУО БелМАПО, г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. С целью усовершенствования оказания медицинской помощи акушерским пациенткам (беременным, роженицам и родильницам) и оптимизации инфузионно-трансфузионной терапии проведен анализ объема и скорости кровопотери в зависимости от степени кровопотери, уровня оказания перинатальной помощи. Восполнение объема циркулирующей крови акушерским пациенткам инфузионно-трансфузионными средствами позволяет предотвратить нарушения гемостаза в результате кровопотери и стабилизировать гемостазиологические параметры в постгеморрагическом периоде в пределах допустимых значений. Адекватность проводимой терапии определяет уровень материнской смертности, количество осложнений, сохранение репродуктивного здоровья женщины, что непосредственно влияет на демографическую безопасность.

Ключевые слова. Акушерские кровотечения, заместительная трансфузионная терапия, гемостазиологические параметры

Введение. Среди акушерских осложнений, возникающих во время беременности, родов и в послеродовом периоде, кровотечения занимают одно из ведущих мест, существенно влияющих на уровень репродуктивных потерь [1, 5].

Применение трансфузионных сред при акушерской патологии достигает 30%, а адекватность проводимой терапии определяет уровень материнской смертности, количество осложнений, сохранение репродуктивного здоровья женщин, что непосредственно влияет на демографическую безопасность [1, 2, 3].

Самыми частыми в акушерской практике являются синдромы анемии, коагулопатии, тромбоцитопении, массивной кровопотери и геморрагического шока, исход которых во многом определяется качественными и количественными характеристиками трансфузионной терапии. Массивная кровопотеря, коагулопатия и геморрагический шок, согласно данным литературных источников, являются основной причиной материнской смертности в акушерстве и составляют около 25% в ее структуре. Частота послеродовых кровотечений (более 500 мл) составляет около 6% от всех беременностей, тяжелых послеродовых кровотечений (более 1000 мл) — около 2% [4, 5, 6]. В структуре акушерских кровотечений 70% составляют атонические послеродовые кровотечения, 20% — отслойка плаценты, травмы и разрывы родовых путей, 10% — приращение/нарушение отделения плаценты, около 1% — исходная врожденная гипокоагуляция. Самыми опасными кровотечениями, определяющими уровень материнской смертности, являются отслойка плаценты, предлежание/приращение плаценты и коагулопатия [7, 10].

Трансфузионная терапия в акушерской практике является важным этапом в оказании квалифицированной помощи пациенткам с кровопотерей, определение критериев и сроков оценки эффективности трансфузионной терапии, клинических, в том числе связанных с беременностью, гемодинамических (определение объема, скорости и прогноза кровопотери), лабораторных параметров (иммуно-

гематологического, кислотно-основного, электролитного, гемостазиологического) [8, 9, 10, 14].

Таким образом, рациональное применение инфузионно-трансфузионной терапии у пациенток с акушерскими кровотечениями позволяет эффективно и доказательно управлять гемостазом с использованием современных компонентов и препаратов крови с целью повышения качества оказания акушерской помощи, снижения показателей летальности, снижения частоты посттрансфузионных осложнений, сохранения репродуктивного здоровья женщин [11, 12, 13].

Материал и методы исследования. Работа выполнялась на базе лаборатории акушерской и гинекологической патологии, родильного физиологического, observational отделений и отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии для беременных, рожениц и родильниц (ОИТР) РНПЦ «Мать и дитя».

Объект исследования: пациентки с акушерскими кровотечениями, которым проводили трансфузионную терапию с компонентами крови.

Методы исследования:

1. Клинические:

1.1. Общие: клинико-anamnestический, осмотр, пальпация, аускультация.

2. Специальные:

2.1. Акушерские: акушерский осмотр, наружное и внутреннее акушерское исследование, методы оценки кровопотери: гравиметрический, по динамике лабораторных показателей, оценки степени тяжести по шкале American college of Surgeons Advanced Trauma Life support.

3. Лабораторное обследование: показатели гемостазиограммы, активность антитромбина III (АТ III), концентрация Д-димера.

4. Статистические: с использованием статистических программ Microsoft Excel, BIostat [Primer of Biostatistics, S.A.Glantz] и STATISTICA.

Результаты и обсуждение. На основании базы ретроспективных данных, включающей 44 пациентки (группа сравнения) и 15 проспективно обследованных пациенток (основная группа) с акушерскими кровотечениями проведен анализ объема и скорости кровопотери, а также эффективность инфузионно-трансфузионной терапии.

Средний возраст обследованных пациенток составил $31,8 \pm 1,45$ лет в группе сравнения и $30,5 \pm 5,91$ лет в основной группе. Сравнимые группы были однородны по возрастному составу, $p > 0,05$.

В зависимости от объема кровопотери по степени тяжести сформированы группы для проведения сравнительного анализа. Группа сравнения была подразделена на четыре подгруппы: в первую подгруппу вошло 8 (18,2%) пациенток с объемом кровопотери < 750 мл — I степень кровопотери. Среднее значение скорости кровопотери в 1 подгруппе 15,5 мл/мин. Вторую подгруппу составила 21 (47,7%) женщина с объемом кровопотери 750–1500 мл — II степень кровопотери. Среднее значение скорости кровопотери во 2 подгруппе 20,5 мл/мин. В третью подгруппу были включены 7 (15,9%) пациенток, кровопотеря у которых составила 1500–2000 мл — III степень кровопотери. Среднее значение скорости кровопотери в 3 подгруппе 56,9 мл/мин. Четвертая подгруппа включала 8 (18,2%) женщин с кровопотерей > 2000 мл — IV степень кровопотери. Среднее значение скорости кровопотери в 4 подгруппе 79,6 мл/мин. Роды были первыми у 5 (62,5%) пациенток 1-й подгруппы, 13 (61,9%) 2-й подгруппы, 6 (85,7%) пациенток 3-й

подгруппы и 2 (25,0%) 4-й подгруппы. Повторными (2 и более) роды были у 3 (37,5%) пациенток 1-й подгруппы, 8 (38,1%) 2-й подгруппы, 1 (14,3%) пациентки 3-й подгруппы и 6 (75,0%) женщин 4-й подгруппы. Срочные роды отмечены у 6 (75,0%) пациенток 1-й подгруппы, 15 (71,4%) 2-й подгруппы, 3 (42,9%) женщин 3-й подгруппы и 6 (75,0%) 4-й подгруппы. Преждевременные роды были у 2 (25,0%) пациенток 1-й подгруппы, 6 (28,6%) 2-й подгруппы, 4 (57,1%) женщин 3-й подгруппы и 2 (25,0%) 4-й подгруппы.

В таблице 1–2 представлена характеристика акушерской патологии в группах пациенток.

Таблица 1 — Характеристика акушерской патологии у пациенток группы сравнения

Подгруппа	1	2	3	4
Миома матки	1 (12,5%)	–	1 (13,4%)	–
Рубец на матке	–	5 (23,6%)	1 (13,4%)	2 (25,0%)
Аномалии развития матки	–	–	–	1 (12,5%)
Центральное предлежание плаценты	–	3 (14,3%)	1 (13,4%)	1 (12,5%)
Многоводие	–	1 (4,8%)	–	–
Ягодичное, поперечное положение плода	–	3 (14,3%)	1 (13,4%)	1 (12,5%)
Гестоз	1 (12,5%)	3 (14,3%)	2 (26,8%)	–
ХФПН	–	5 (23,6%)	1 (13,4%)	1 (12,5%)
ПОНРП	–	–	–	3 (37,5%)
Преждевременное излитие околоплодных вод	2 (25,0%)	–	–	1 (12,5%)
Беременность после ЭКО	–	2 (9,6%)	1 (13,4%)	1 (12,5%)

Анализ состояния пациенток первой подгруппы показывает наличие акушерской и экстрагенитальной патологии у 100% беременных. Причиной кровотечения у пациенток 1-й подгруппы была гипотония матки, причем у 3 (37,5%) имело место раннее гипотоническое кровотечение, 5 (62,5%) позднее послеродовое кровотечение (1 женщина с гематометрой). Во 2-й подгруппе пациенток основной причиной кровотечения была также гипотония матки, которая развилась на фоне акушерской и экстрагенитальной патологии, причем у 18 (85,7%) женщин отмечено раннее гипотоническое кровотечение, 3 (14,3%) позднее послеродовое кровотечение из них 1 пациентка с гематомой влагалища. Предлежание плаценты, обусловившее раннее кровотечение отмечено у 23,8% пациенток. Причиной кровотечения у пациенток 3-й подгруппы были гипотония матки, предлежание плаценты, которые сочетались с экстрагенитальной и акушерской патологией, причем у 6 (85,7%) родильниц имело место раннее гипотоническое кровотечение. Скорость и объем кровопотери определили высокую частоту развития ДВС-синдрома (42,85%), только у 1 (14,3%) родильницы было позднее послеродовое кровотечение на фоне субинволюции матки. В 4-й подгруппе пациенток (наиболее массивные и тяжелые кровотечения) причинами кровотечения были гипотония матки и в 66,7% случаев вследствие предлежания и/или плотного прикрепления и приращения плаценты. В 7 (87,5%) случаях у родильниц отмечено раннее гипотоническое кровотечение, из них 1 имела геморрагический шок III

степени, 2 — геморрагический шок II степени, ДВС-синдром и у 1 (12,5%) пациентки позднее послеродовое кровотечение, у которой был хронический ДВС-синдром.

Основная группа также была подразделена на четыре подгруппы: в первую подгруппу вошло 2 (13,3%) пациентки с объемом кровопотери <750 мл — I степень кровопотери. Среднее значение скорости кровопотери в 1 подгруппе 29,2 мл/мин. Вторую подгруппу составили 4 (26,7%) женщины с объемом кровопотери 750–1500 мл — II степень кровопотери. Среднее значение скорости кровопотери во 2 подгруппе 71,7 мл/мин. В третью подгруппу были включены 3 (20,0%) пациентки кровопотеря, у которых составила 1500–2000 мл — III степень кровопотери. Среднее значение скорости кровопотери в 3 подгруппе 173,3 мл/мин. Четвертая подгруппа включала 6 (40,0%) женщин с кровопотерей >2000 мл — IV степень кровопотери. Среднее значение скорости кровопотери в 4 подгруппе 143,1 мл/мин. У всех пациенток 1-й подгруппы роды были первыми, 3 (75,0%) 2-й подгруппы, 2 (66,7%) пациенток 3-й и 3 (50,0%) 4-й подгруппы. Повторными (2 и более) роды были у 1 (25,0%) женщины 2-й подгруппы, 1 (33,3%) 3-й подгруппы и 3 (50,0%) пациенток 4-й подгруппы. Срочные роды отмечены у всех пациенток 1-й подгруппы, 2 (50,0%) 2-й подгруппы, 2 (66,7%) 3-й подгруппы и 5 (83,3%) пациенток 4-й подгруппы. Преждевременные роды были у 2 (50,0%) пациенток 2-й подгруппы, 1 (33,3%) 3-й подгруппы, 1 (16,7%) женщины 4-й подгруппы.

По паритету родов (χ^2 I роды ГС/ОГ = 3,27, χ^2 II роды ГС/ОГ = 3,08; p>0,05) и срокам родоразрешения (χ^2 срочные роды ГС/ОГ = 4,36, χ^2 преждевременные роды ГС/ОГ = 0,84; p>0,05) пациентки группы сравнения и основной группы не различались.

Таблица 2 — Характеристика акушерской патологии у пациенток в основной группе

Подгруппа	1	2	3	4
Миома матки	–	–	1 (33,3%)	–
Рубец на матке	–	–	1 (33,3%)	3 (50,0%)
Центральное предлежание плаценты	–	–	1 (33,3%)	4 (66,7%)
Ягодичное, тазовое предлежание плода	–	2 (50,0%)	1 (33,3%)	–
Многоводие	–	1 (25,0%)	–	–
ХВГП	–	1 (25,0%)	–	–
ХФПН	–	3 (75,0%)	1 (33,3%)	–
СЗРП	–	1 (25,0%)	–	–
ПОНРП	–	–	–	1 (16,7%)
Частичное плотное приращение плаценты, приращение плаценты	1 (50,0%)	–	–	3 (50,0%)
Задержка доли последа	1 (50,0%)	–	–	–
Преждевременное излитие околоплодных вод	–	1 (25,0%)	–	–
Первичная слабость родовой деятельности	1 (50,0%)	–	–	–
Беременность после ЭКО	–	1 (25,0%)	2 (66,7%)	–

Анализ состояния пациенток обследованных подгрупп показывает наличие акушерской и экстрагенитальной патологии у 100% беременных. Причиной кровотечения у пациенток 1-й подгруппы была гипотония матки, причем у 1 (50,0%) родильниц имело место раннее гипотоническое кровотечение, обусловленное частичным плотным прикреплением плаценты и 1 (50,0%) пациентки позднее послеродовое кровотечение (5 сутки). Во 2-й подгруппе пациенток основной причиной кровотечения была также гипотония матки, которая развивалась на фоне акушерской и экстрагенитальной патологии, причем у 2 (50,0%) родильниц отмечено раннее гипотоническое кровотечение, 2 (50,0%) позднее послеродовое кровотечение из них 1 женщина с гематомой влагалища и 1 с субинволюции матки (7 сутки). Причиной кровотечения у пациенток 3-й подгруппы была гипотония матки, предлежание плаценты, которые сочетались с экстрагенитальной и акушерской патологией (множественная миома матки), причем у всех родильниц имело место раннее гипотоническое кровотечение. В 4-й подгруппе пациенток наблюдались наиболее массивные и тяжелые кровотечения — причинами кровотечения были гипотония матки, и в 50,0 % случаев имело место предлежание и/или плотное приращение и приращение плаценты, в 16,7% случаев — преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты. В 100% случаях у родильниц отмечено раннее гипотоническое кровотечение, ДВС-синдром развился у 3 (50,0%) пациенток.

Динамический контроль параметров гемостаза в постгеморрагическом периоде осуществляется дискретно с интервалом 10–20 минут после трансфузий двух и более доз эритроцит содержащих сред (ЭСС), свежемороженой плазмы (СЗП), тромбоцит содержащих сред (ТСС), криопреципитата пациенткам в зависимости от степени кровопотери и уровня оказания медицинской помощи.

I степень:

Потеря крови составляет менее 750 мл, частота пульса менее 100 ударов в минуту. Частота дыхания — 14–20 в минуту, диурез — более 30 мл/ч.

а) АД, ЧСС + 20 % от нормы, гравиметрический расчет кровопотери, Hb < 88 г/л, Ht < 29%, АЧТВ = N — 1,2N, общий белок < 63,0 г/л, альбумин < 35,8 г/л;

б) АД, ЧСС + 20 % от нормы, гравиметрический расчет кровопотери, Hb < 88 г/л, Ht < 29%, АЧТВ = N — 1,2N, общий белок < 63,0 г/л, альбумин < 35,8 г/л, у пациента наблюдается легкое беспокойство.

II степень:

Потеря крови составляет 750–1500 мл, частота пульса больше либо равна 100 ударам в минуту. Частота дыхания — 20–30 в минуту, диурез — более 20–30 мл/ч.

а) АД, ЧСС, симптом бледного пятна, темп диуреза, отрицательный ЦВД, гравиметрический расчет кровопотери, шоковый индекс (ШИ) < 0,8, Hb < 85 г/л, Ht < 26%, АЧТВ = N — 1,5N, общий белок < 53,0 г/л, альбумин < 26 г/л, у пациента наблюдается умеренное беспокойство;

б) АД, ЧСС, симптом бледного пятна, темп диуреза, отрицательный ЦВД, гравиметрический расчет кровопотери, ШИ = 0,9–1,2, Hb < 85 г/л, Ht < 26%, АЧТВ > N — 1,5N, общий белок, < 53,0 г/л, альбумин < 26 г/л, у пациента наблюдается умеренное беспокойство.

III степень:

Потеря крови составляет 1500–2000 мл, частота пульса более 120 ударов в минуту. Дыхание учащается до 30–40 в минуту, ослабляется диурез — 5–15 мл/ч.

а) Снижено АД, повышена ЧСС, симптом бледного пятна более 2 с, отрицательное ЦВД, гравиметрический расчет кровопотери, Hb < 80 г/л, Ht < 24%,

АЧТВ > N — 1,5N, общий белок < 55,0 г/л, альбумин < 22 г/л, олигурия, ШИ = 1,3–1,4, пациент беспокойный, появляется спутанность сознания;

б) Снижено АД, повышена ЧСС, симптом бледного пятна более 2 с, отрицательное ЦВД, гравиметрический расчет кровопотери, Hb < 80 г/л, Ht < 24%, АЧТВ > N — 1,5N, общий белок < 55,0 г/л, альбумин < 22 г/л, олигурия, ШИ = 1,4, пациент беспокойный, появляется спутанность сознания.

IV степень:

При IV степени потеря крови составляет более 2000 мл, частота пульса более 140 ударов в минуту. Дыхание становится более 40 в минуту, развивается анурия.

а) Снижено АД, повышена ЧСС, симптом бледного пятна более 3 с, анурия, отрицательное ЦВД, гравиметрический расчет кровопотери, Hb < 71 г/л, Ht < 21%, АЧТВ > N — 1,5N, общий белок < 56,0 г/л, альбумин < 31 г/л, церебральная оксиметрия RsO₂ < 50, олигурия, ШИ < 1,5, резкое угнетение сознания, кома.

б) Снижены АД, ЧСС, симптом бледного пятна, темп диуреза, отрицательный ЦВД, гравиметрический расчет кровопотери, Hb < 71 г/л, Ht < 21%, АЧТВ > N — 1,5N, общий белок < 56,0 г/л, альбумин < 31 г/л, церебральная оксиметрия rsO₂ < 50, олигурия, ШИ ≥ 1,5, резкое угнетение сознания, кома.

В таблице 3–4 представлена схема проводимой инфузионно-трансфузионной терапии кровопотери пациенткам на основании ретроспективных данных группы сравнения и основной группы.

Таблица 3 — Схема инфузионно-трансфузионной терапии кровопотери применяемая у пациенток группы сравнения

Инфузионно-трансфузионная среда	Степень кровопотери			
	I <750	II 750–1500	III 1500–2000	IV >2000
Кристаллоиды	←—————→			
Коллоиды	←—————→			
ЭСС	←—————→ Hb<80 г/л			
СЗП	←—————→ АПТВ, МНО>1,5N			
Криопреципитат	←—————→ Фибриноген<1,5 г/л			
ТСС	←—————→ Тромбоциты<50000/мкл			

Из выше представленной схемы следует, что в восполнении ОЦК инфузионно-трансфузионными средами пациенткам с кровопотерей I–IV степени первоочередное место занимали кристаллоиды и коллоиды. Инфузионно-трансфузионная терапия ЭСС, СЗП, ТСС, криопреципитата проводилась в зависимости от степени кровопотери при условии Hb<80 г/л, АЧТВ, МНО>1,5N, уровень фибриногена<1,5 г/л, тромбоциты<50000/мкл.

Таблица 4 — Схема инфузионно-трансфузионной терапии кровопотери применяемая у пациенток основной группы

Инфузионно-трансфузионная среда	Степень кровопотери			
	I <750	II 750–1500	III 1500–2000	IV >2000
СЗП	АПТВ, МНО>1,5N			
Кристаллоиды	Не более 40мл/кг			
ЭСС	Hb<80 г/л			
Коллоиды				
Криопреципитат	Фибриноген<1,5 г/л			
ТСС	Тромбоциты<50000/мкл			

В восполнении ОЦК инфузионно-трансфузионными средами пациенткам основной группы в соответствии со степенью кровопотери первоочередное место заняли ЭСС, СЗП при условии Hb<80 г/л, АЧТВ, МНО>1,5N, фибриноген<1,5 г/л, тромбоциты<50000/мкл. Отмечено параллельное внутривенное введение кристаллоидов в ограниченном объеме не более 40 мл/кг.

В таблице 5 показана скорость восполнения кровопотери инфузионно-трансфузионными средами в зависимости от степени и скорости кровопотери.

Таблица 5 — Скорость восполнения кровопотери инфузионно-трансфузионными средами в зависимости от степени и скорости кровопотери

Степень кровопотери	Инфузионно-трансфузионная среда						
	СЗП мл/ч	Кристаллоиды мл/ч	ЭСС мл/ч	ТСС доз/ч (мл/ч)	Криопреципитат доз/ч (мл/ч)	Коллоиды мл/ч	Общая скорость мл/ч
I	а	–	500–550	–	–	–	500–550
	б	500–550	500–550	до 200	–	–	1000–1200
II	а	900	900–1000	до 200	–	–	1800–1900
	б	900–1000	900–1000	200	–	–	1800–2000
III	а	1000	900–1000	600	–	16 (400)	3100–3200
	б	1000	900–1000	600–700	–	16 (400)	3300–3500
IV	а	1000	1000	1000	16 (800)	16 (400)	4600
	б	1000	1000–1500	1000	20 (1000)	16–18 (400–450)	4800–5400

Для углубленного исследования функционального состояния гемостаза у обследованных групп женщин применяли определение активности АТ III, концентрации Д-димера. Среднее значение активности АТ III у пациенток группы сравнения в первые сутки после проведения инфузионно-трансфузионной терапии составил $59,3 \pm 24,28$ % активности и $83,1 \pm 15,25$ % у женщин основной группы, на вторые сутки $20,3 \pm 0,44$ % и $72,1 \pm 25,39$ %, перед переводом из ОИТР $56,0 \pm 9,53$ % и $85,3 \pm 23,63$ % соответственно ($p > 0,05$). Среднее значение концентрации Д-димера у пациенток группы сравнения на первые сутки после проведения инфузионно-трансфузионной терапии составил $9411,8 \pm 3903,01$ нг/мл и $6280,0 \pm 810,91$ нг/мл у женщин основной группы, на вторые сутки $5363,7 \pm 2035,25$ нг/мл и $4766,1 \pm 831,3$ нг/мл, перед переводом из ОИТР $5667,0 \pm 927,32$ нг/мл и $2576,8 \pm 1782,54$ нг/мл соответственно ($p > 0,05$).

Заключение. Таким образом, при исследовании активности АТ III, как основного атикоагулянта плазмы, установлено, что восполнение кровопотери у пациенток в группе сравнения сопровождалось низкими значениями исследуемого показателя на всех этапах: в момент кровопотери он составил $59,3 \pm 24,28$ %, во вторые сутки — $20,3 \pm 0,44$ % и перед переводом из ОИТР, при достижении полной клинической компенсации $56,0 \pm 9,53$ %, что также было ниже, чем минимальный уровень физиологического значения. Восполнение кровопотери у пациенток основной группы, на фоне удовлетворительной клинической и лабораторной компенсации коагуляционного плазменного гемостаза, отмечался нормальный уровень АТ III, соответственно в момент кровотечения — $83,1 \pm 15,25$ %, во вторые сутки — $72,1 \pm 25,39$ % и перед переводом — $85,3 \pm 23,63$ %, что характеризуется как отсутствие сниженного антикоагуляционного потенциала, невысокий риск развития тромбоземболических осложнений и ДВС-синдрома. При использовании традиционной методики у пациенток с III-IV степенью кровопотери выявляется выраженный дисбаланс в системе коагуляционного и антикоагуляционного потенциала плазмы.

Использование метода восполнения кровопотери на основе гемостазиологической реанимации (пациенты основной группы) обеспечивает состояние клинической компенсации и нормализацию коагуляционного и антикоагуляционного потенциала плазмы независимо от степени кровопотери. Следовательно, рациональное восполнение ОЦК акушерским пациенткам инфузионно-трансфузионными средами позволяет предотвратить нарушения гемостаза в результате кровопотери и стабилизировать гемостазиологические параметры в постгеморрагическом периоде в пределах допустимых значений.

Литература

1. Аванесян Н.С. Роль клинико-гемостазиологической оценки факторов риска тромбогеморрагических осложнений в оперативной гинекологии. Материалы V Российского форума «Мать и дитя». М 2003; 278.
2. Богомазова И.В. Восполнение интраоперационной кровопотери при абдоминальной гистерэктомии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 2004; 27.
3. Кулаков В. И., Абубакирова А. М., Баранов И.И. и др. Реинфузия эритроцитов в акушерско-гинекологической практике. Тезисы VI конференции Московского общества гематологов. М 2000.
4. Кулаков В.И., Абубакирова А.М., Федорова Т.А. и др. Методы сбережения крови в акушерско-гинекологической клинике. Бескровная хирургия на пороге XXI века. М 2000; 101–107.

5. Тихомирова Н.И., Хватов В.Б., Михайлова И.М., Сахарова А.А. Аутогемотрансфузия в гинекологической практике. Труды VIII конференции Московского общества гемафереза. М 2000; 59.
6. Точенов А.В. Патофизиологическое обоснование и оптимизация трансфузионных программ лечения острой кровопотери у хирургических больных: Автореф. дис. д-ра мед. наук. М 2000.
7. Baron J.-F. The hemovigilance network: the French experience In: Building a Blood System for the 21st Century. Proceeding and recommendations. 1997; 37–39.
8. Bouwmeester F., Jonkhoff A., Verheijen R., Van Geijin H. Successful treatment of life threatening post partum hemorrhage with recombinant activated factor VII. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 1174–1176.
9. Воробьев А.И. Современные подходы к лечению острой кровопотери. Бескровная хирургия на пороге XXI века. М 2000; С. 17–27.
10. Дементьева И.И., Чарная М.А., Морозов Ю.А., Трекова Н.А. Использование гемостатика новосэвен у больных с массивной геморрагией при крупных хирургических вмешательствах. Пособие для врачей. М 2004; 31.
11. Константинов Б.А., Рагимов А.А., Дадвани С.А. Трансфузиология в хирургии. М 2000; 528.
12. Куликов А.В., Матироян С.В., Обоскалова Т.А. Протокол неотложной помощи при кровотечении в акушерстве. Метод. рекомендации: — Екатеринбург: 2010 — 38 с.
13. Светлицкая О.И. Интенсивная терапия кровопотери и геморрагического шока: учеб. — метод. пособие. — Минск: БелМАПО, 2012. — 25 с.
14. Шифман Е.М., Куликов А.В., Беломестнов С.Р. Интенсивная терапия и анестезия при кровопотере в акушерстве : клинические рекомендации. — М.: Медицина, 2014. — 24 с.

MODERN APPROACH TO INFUSION-TRANSFUSION THERAPY IN PATIENTS WITH OBSTETRIC HEMORRHAGE

¹I.V. Kurlovich, ²EV Dashkevich, ³V.V. Rimasheyski, ¹M.V. Beluga,
¹R.N. Demidova, ¹E.T. Zubovskaya, ¹I.V. Mitroshenko, ¹T.Y. Yurkevich,
¹L.F. Ovchinnikova

¹*RSPC "Mother and Child"*, ²*RSPC transfusion and medical biotechnology*,
³*"BelMAPGE", Minsk, Republic of Belarus*

Summary: Using the method of blood restore based on hemostatic resuscitation leads to clinical compensation and normalization of coagulation and anticoagulation plasma potential regardless of the degree of blood loss.

Key words: obstetric hemorrhage, infusion-transfusion therapy, haemostasiologic parameters.

КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ БИОХИМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ КРОВИ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

Курлович И.В.¹., Зубовская Е.Т.¹., Светлицкая С.Г.²., Вильчук К.У.¹.,
Белуга М.В.¹., Нагибович С.Ю.¹., Митрошенко И.В.¹., Юркевич Т.Ю.¹.,
Блыга З.В.¹., Демидова Р.Н.¹.

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

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

Резюме. Во время беременности многочисленные изменения в организме женщины направлены на обеспечение нормального развития плода и благополучный исход беременности. Современные методы лабораторных и инструментальных исследований позволяют на ранних этапах беременности проследить нормальное течение беременности и выявить развитие гестационных осложнений. Динамическая оценка лабораторных исследований и наблюдение за состоянием беременной позволяют провести контроль течения беременности, выбрать тактику и при необходимости оценить эффективность проводимой терапии.

Ключевые слова: беременные женщины, лабораторные показатели

Введение. Течение 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. Патологическая беременность у женщины может развиваться вследствие декомпенсации регулирующих систем, отвечающих за системный воспалительный ответ. Ключевым моментом первого триместра беременности является взаимодействие между клетками трофобласта и материнскими тканями. [1, 2, 3 4]. Вместе с тем неадекватный воспалительный ответ на фоне беременности может проявиться и более поздними гестационными осложнениями. Имеются данные показывающие, что усиление активности апоптоза периферических мононуклеаров при беременности создает предпосылки для развития агрессивных реакций материнских клеток в отношении тканей плода и плаценты, приводя к формированию задержки роста плода. Удельный вес синдрома задержки роста плода в структуре причин перинатальной заболеваемости и смертности достигает 40% [5, 6, 7, 8].

Во время наблюдения за беременной обычно определяют показатели, отражающие белковый, углеводный, липидный обмены, функцию печени, почек, метаболизм железа, электролитный баланс [9] (таблица 1).

Белковый обмен. У беременных, в связи с возможными потерями белка с мочой из-за развития гестационных осложнений необходимо определять в сыворотке крови количество альбумина и общего белка (при необходимости белковые фракции). Концентрация сывороточного альбумина у беременных уменьшается на 10–40%, что связано с увеличением ОЦК и гемодилюцией. Кроме того, альбумин активно используется в организме беременной для биосинтетических процессов. Одновременно с увеличением объема плазмы беременной в результате задержки жидкости в организме, уменьшением концентрации альбумина, происходит снижение уровня общего белка в сыворотке крови.

У беременных отмечают изменения в протеинограмме: наряду со снижением уровня альбумина в I-м и во II-м триместрах беременности, повышается

концентрация α_1 -глобулинов в III-ем триместре беременности. Содержание α_2 -глобулинов может быть увеличено за счет белков, повышение уровня которых связано с развитием беременности, а именно — α_2 — макроглобулина и церулоплазмина (ЦП).

Таблица 1 — Биохимические показатели крови у небеременных и беременных женщин (С.В. Лелевич, 2010)

Показатели	Небеременные	Беременные II — III триместры
Общий белок, г/л	60–85	N или снижен
Альбумин, г/л	35–50	28–40
С-реактивный белок, мг/л	до 6,0	до 10
hsCRP мг/л	1,24	2,3
Глюкоза, ммоль/л сыворотка	4,0–6,1	3,8–5,7
капиллярная кровь	3,3–5,5	3,3–5,0
HbA1c	4,0–6,5 % от общего гемоглобина	
Билирубин, мкмоль/л		
общий	8,5–20,5	8,5–20,5
прямой	2,1–5,1	2,1–5,1
Мочевина, ммоль/л	2,5–8,3	2,8–7,1
Креатинин, мкмоль/л	44–97	39,8–72,8
Мочевая кислота, мг/ммоль/л	160–320	120–228
Натрий, ммоль/л	135–145	Умеренно снижен
Калий, ммоль/л	3,5–5,2	4,55–6,63
Хлор, ммоль/л	97–108	97–108
Кальций, ммоль/л	2,2–2,6	2,0–2,4
Магний, ммоль/л	0,66–0,99	Снижен
Сывор. железо, мкмоль/л	10,22–22,0	4,61–20,24
ОЖСС, мкмоль/л	44,8–76,1	Повышена
Ферритин, мкг/л	28,3–97,7	7,0–36,8
Трансферрин, мг/100мл	189,4–294,8	263,6–418,2
АсАТ, Е/л	5–40	5–40
АлАТ, Е/л	5–45	5–45
Щелочная фосфатаза, Е/л	70–260	Повышается в 2 раза
Общий холестерин, ммоль/л	до 5,2	Повышается в 2 раза
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	0,9–1,90	0,9–1,90
Триглицериды, ммоль/л	0,55–2,29	Повышаются в 2–3 раза

ЦП — белок, синтезируемый гепатоцитами, связывает токсичное двухвалентное железо и переводит его в нетоксичную трехвалентную форму, после чего ионы железа связываются с трансферрином, транспортируются в печень и ретикулоциты. ЦП как фермент (оксидаза) участвует в процессах перекисного окисления липидов и является фактором антиоксидантной защиты.

У беременных женщин концентрация ЦП начинает увеличиваться с 8–12 недели беременности за счет стимуляции синтеза ЦП эстрогенами, достигая макси-

мальных значений к III-ему триместру беременности, к норме приходит через 6 недель после родов.

Изменение ОЦК и кровоснабжения почек обуславливают изменение экскреторной (выделительной) функции почек. В крови накапливаются азотистые вещества, но уровень остаточного азота не изменяется за счет некоторого снижения уровня мочевины, особенно в поздние сроки беременности, что связано с повышенной утилизацией белка (положительный азотистый баланс).

В I-ом и во II-ом триместрах беременности отмечается уменьшение концентрации креатинина, что связано с увеличением объема мышечной массы матки и плода. Одной из причин уменьшения уровня метаболитов азотистого обмена является увеличение почечного клиренса в результате усиления кровоснабжения в почках. Уровень мочевой кислоты снижается за счет преобладания процессов ассимиляции. Понижение содержания мочевины и креатинина особого значения не имеет, а повышение их — свидетельствует о нарушении выделительной функции почек.

Активность ферментов. Определение активности аспарагиновой и аланиновой аминотрансфераз (АсАТ и АлАТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), щелочной фосфатазы (ЩФ) имеет большое значение для оценки функции печени, так как их изменение (увеличение) у беременной может быть связано с преэклампсией, внутripеченочным холестаазом, жировой дистрофией печени, желчекаменной болезнью. Общая активность ЩФ повышается за счет плацентарного изофермента ЩФ4. Снижение активности ЩФ у беременной может свидетельствовать о фето-плацентарной недостаточности.

Липидный обмен. При беременности отмечаются изменения со стороны липидного обмена [10]. В сыворотке крови повышается уровень общего холестерина (компенсаторная транзиторная гиперхолестеринемия), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), свободных жирных кислот, триацилглицеридов (триглицеридов, ТГ). Повышенный уровень эстрогенов у беременных угнетает активность липазы, расщепляющей нейтральный жир (триглицериды), что приводит к повышению ТГ в крови. Концентрация *β*-холестерола (липопротеины высокой плотности, ЛПВП) практически не изменяется. У беременных наиболее часто выявляется гиперлиппротеинемия IV-го типа по Фредриксону — гиперпребеталипопротеинемия (повышен уровень ТГ, слегка повышен или норма уровень ОХС). Может встречаться V тип — гиперхиломикронемия в сочетании с гиперпребеталипопротеинемией (высокий уровень ОХС и особенно высокий уровень ТГ).

Углеводный обмен. У беременных уровень глюкозы в крови может оставаться в норме и может несколько повышаться или снижаться, что обусловлено эндокринными сдвигами. Определение глюкозы в гестационном периоде особенно важно в связи с тем, что при беременности происходит физиологическое понижение толерантности к глюкозе из-за снижения чувствительности к инсулину, его усиленного распада и увеличения свободных жирных кислот. Эти изменения связаны с влиянием плаценты как гормонального органа, эстрогенов, прогестерона, кортикостероидов, напоминающих патогенез сахарного диабета (СД). Поэтому беременность рассматривается как диабетогенный фактор. В связи с этим у беременных возможно возникновение преходящего нарушения толерантности к глюкозе, так называемый гестационный сахарный диабет [11]. **Под сахарным диабетом беременных понимают любую степень нарушения толерантности к глюкозе, которая возникает или впервые распознается во время беременности.**

СД беременных развивается примерно у 7% (5–15%). Возникает риск развития сахарного диабета для матери и новорожденного. У всех беременных женщин без диабета в анамнезе Американская диабетическая ассоциация рекомендует проводить глюкозотолерантный тест (ГТТ-75) — нагрузку глюкозой 75 г на 24–28 неделе беременности (таблица 2).

Таблица 2 — Скрининг и диагностика сахарного диабета у беременных

Время исследования	Концентрация глюкозы в плазме венозной крови
Натощак	5,1 ммоль/л (92 мг/дл)
Через час после сахарной нагрузки ГТТ-75	10 ммоль/л (180 мг/дл)
Через 2 часа после сахарной нагрузки ГТТ-75	8,5 ммоль/л (153 мг/дл)
Диагноз диабета беременных считать установленным, если у пациентки значение одного или нескольких показателей равны или превышают представленные значения.	

У женщин, перенесших СД во время беременности, в дальнейшем повышается риск развития СД второго типа в 3–4 раза. У беременных возможна периодическая кратковременная физиологическая глюкозурия (чаще после 27 недели беременности), обусловленная повышением проницаемости эпителия почечных канальцев и увеличением скорости клубочковой фильтрации.

Гликированный гемоглобин (HbA1c), как маркер контроля метаболизма глюкозы, у беременных женщин, является неадекватным, что объясняется как снижением общего уровня глюкозы крови, так и падением срока полужизни эритроцитов по причине развития анемии во время беременности. Однако уровень HbA1c у беременных используется в программах обеспечения качества лечения и степени компенсации сахарного диабета. **Уровень гликированного гемоглобина для беременных составляет 6,0% (42 ммоль/л).**

Учитывая большую распространенность СД 2-го типа, у беременных с выявленным СД следует провести скрининг диабета через 6–12 недель после родов по критериям перорального теста для небеременных.

Критерии диагностики диабета:

гликированный гемоглобин (HbA1c) $\geq 6,5\%$ (48 ммоль/л) или концентрация глюкозы в плазме венозной крови натощак $\geq 7,0$ ммоль/л или концентрация глюкозы в плазме венозной крови через 2 часа после сахарной нагрузки $\geq 11,1$ ммоль/л или симптомы гипергликемии, концентрация глюкозы $\geq 11,1$ ммоль/л в пробах крови, взятых не в постпрандиальный период.

Глюкоза в целом свободно проникает в эритроциты, однако концентрация глюкозы в плазме крови при нормальном гематокрите примерно на 11% выше, чем в цельной крови. После нагрузки глюкозой концентрация глюкозы в капиллярной крови из-за поглощения тканями выше на 1,7 ммоль/л, в то время как без нагрузки разница всего лишь 0,1 ммоль/л. Для диагностики сахарного диабета исследование глюкозы рекомендуют проводить в плазме венозной крови.

У беременных возможна периодическая кратковременная физиологическая глюкозурия, обусловленная повышенной проницаемостью эпителия почечных канальцев и увеличением скорости клубочковой фильтрации. В норме глюкоза в моче отсутствует либо содержится в следовых количествах (0,08 ммоль/л). Глюкоза начинает выделяться с мочой только при превышении пороговой концентра-

ции глюкозы в крови (8–9–10 ммоль/л). **Концентрация глюкозы в моче не отражает концентрацию ее в плазме крови**, так как при поражении почечных канальцев нарушается реабсорбция глюкозы и почечный порог глюкозы снижается, а при снижении клиренса нарушается ее фильтрация. Показатель суточной экскреции глюкозы с мочой используется для диагностики нарушений углеводного обмена.

Кетоновые тела (ацетоацетат, ацетон и β -гидроксимасляная кислота) являются продуктами катаболизма свободных жирных кислот и используются для диагностики и мониторинга диабетического кетоацидоза.

Электролитный баланс. При физиологической беременности наблюдаются изменения минерального обмена. Высокая потребность в солях кальция, необходимого для формирования скелета плода, может быть причиной дефицита кальция в организме беременной.

При беременности повышается потребность организма матери и плода в воде. Происходит избыточное образование антидиуретического гормона, что приводит к изменению величины осмоляльности плазмы крови, при этом в материнском организме преобладает тенденция к задержке воды и образованию отеков.

У беременной может наблюдаться гиперфосфатемия, повышается активность щелочной фосфатазы, что свидетельствует о повышенном метаболизме костной ткани. Повышение хлоридов в крови может свидетельствовать о признаках обезвоживания организма.

Изменение в организме беременной содержания продуктов метаболизма белков, липидов и углеводов, CO_2 приводит к развитию физиологического метаболического ацидоза, сопровождающегося нарушениями водно-электролитного обмена. В третьем триместре беременности снижается содержание гидрокарбоната в крови, изменяется показатель избытка или недостатка буферных оснований. Наблюдаемая у беременных гипокания носит компенсаторный характер и является следствием легочной гипервентиляции. Характерные сдвиги КОС наблюдаются и у плода.

Гормональный спектр. При беременности происходят перестройка гормонального статуса женщины, изменяющегося в различные сроки беременности. Биохимический скрининг беременных (определение альфа-ФП, ХГЧ) используется для диагностики хромосомных аномалий плода (синдром Дауна, Эдварса и др.), а также для выявления фетоплацентарной недостаточности и другой угрозы прерывания беременности (таблица 3). У женщин из группы высокого риска хромосомная патология плода составляет до 30% [12].

С увеличением сроков беременности повышаются: уровень эстриола — с 0–1,42 до 66,52–106,8 ммоль/л, эстрадиола — с 0,8–2,5 до 61,9–87,3 ммоль/л, плацентарного лактогена — с 0,045 до 11,07 мг/л, прогестерона — с 18,57 до 273,32 нмоль/л, пролактина — с 9–191,0 до 52–380 нг/мл. Гидрооксипрогестерон (в норме до 12 нг/мл) повышается при врожденной гиперплазии надпочечников.

Выявление ХГЧ (хорионического гонадотропина человека) в моче и плазме крови служит основой теста на беременность. ХГЧ начинает повышаться через 24 ч после имплантации оплодотворенной яйцеклетки.

С целью диагностики осложнений беременности (угроза прерывания, опухоли трофобласта и др.) проводят определение бета-субъединицы ХГЧ, стимулирующего синтез прогестерона желтым телом на ранних сроках беременности. Максимальный уровень ХГЧ (30 000–100 000 МЕ/л) отмечается на 60–80 сутки

после последней менструации, после чего происходит снижение его на 120 сутки, такая концентрация сохраняется до конца беременности.

Таблица 3— Содержание основных гормонов и биологически активных соединений в крови беременной (Клин. лабор. диагн. Национальное руководство России, 2012)

Показатели	Источники	Сроки повышения показателей в крови матери
Хорионический гонадотропин (ХГЧ)	Бластоциста, трофобласт, плацента	5–8 день после зачатия
Прогестерон	Желтое тело, трофобласт, плацента	До 7-й недели — желтое тело, далее — плацента
Эстрадиол	Желтое тело, трофобласт, плацента	До 7-й недели — желтое тело, далее — плацента
Эстриол	Фетальная зона надпочечников плода, плацента	6–7 неделя беременности
17–ОН прогестерон	Желтое тело, фетоплацентарный комплекс	1-я неделя беременности
Кортизол	Преимущественно кора надпочечников матери	1-я неделя беременности
Тиреотропный гормон (ТТГ)	Аденогипофиз матери, плацента	В первом триместре возможно снижение концентрации, затем возвращается к норме
Тироксин (Т4)	Щитовидная железа матери	С первого триместра беременности
Трийодтиронин (Т3)	Щитовидная железа матери	С первого триместра беременности
Пролактин	Аденогипофиз матери, децидуальная ткань	Индивидуально, в некоторых беременных уже в первом триместре
Адренокортикотропный гормон (АКТГ)	Аденогипофиз матери, трофобласт, плацента	В первом триместре беременности
Плацентарный лактоген (соматомаммотропин)	Плацента	Появляется после 5–6 недели беременности
Ингибин	Желтое тело, плацента, фетальная зона коры надпочечников	С 5-й недели беременности
Ингибин	Желтое тело, плацента, фетальная зона коры надпочечников	С 5-й недели беременности
α -фетопротеин (АФП)	Желточный мешок плода, печень плода	С 5-й недели беременности
Тестостерон	Строма яичников и надпочечников матери	Не меняется
Дегидроэпиандростерон (ДЭАС)	Кора надпочечников матери, фетальная зона коры надпочечников плода	С 5-й недели беременности
Транскортин, тестостерон. Эстрадиол— и тироксинсвязывающий глобулины	Печень матери	С 1-й недели беременности
Трофобластический β -глобулин	Трофобласт, плацента	С 1-й недели беременности

Литература

1. Николаева А.В., Силина Н.Н., Шмелева В.М и др. Наследственная тромбофилия (фактор Лейден и привычное невынашивание беременности) // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2010. — №2. — С. 72–76.
2. Семенов А.В., Васькова С.С. Лабораторная диагностика внутриутробных инфекций. — Санкт-Петербург, 2008. — 58 с.
3. Сидельникова В.М. Вынашивание беременности — современный взгляд на проблему // Акушерство и гинекология. — 2007. — № 5. — С. 24–26.
4. Клиническая лабораторная диагностика: национально руководство в 2 т. — Т.1 / под ред. В.В. Долгова, Меньшикова В.В. — М.: Гэотар-Медиа, 2012. — 928 с.
5. Момот А.П., Тараненко И.А., Цивкина Л.П. Состояние тромбоцитической готовности — возможности современной диагностики и перспективы // Медицинский алфавит. Современная лаборатория. — 2013. — №1. — С. 20–23.
6. Кашеева Т.К., Вахарловский В.Г., Баранов В.С. О соблюдении принципов проведения биохимического скрининга беременных в Санкт-Петербурге // Лаборатория. — 2005.— №2. — С. 16.
7. Zubovskaya E.T., Serzhan T.A., Mosyko P.L. Kirilenko V.P. Особенности диагностической информативности некоторых биохимических показателей у беременных с гестозом // ARS Medica. — 2010. — №14. — С. 188–189.
9. Лелевич С.В. Клинико-лабораторные особенности периода беременности: учеб.-метод. пособие для студентов лечебного, педиатрического факультетов и врачей. — Гродно, ГрГМУ, 2010. — 52 с.
10. Кириленко В.П., Воскресенский С.Л., Камышников В.С., Zubovskaya E.T., Тимошенко Т.А. Содержание общих гликозаминогликанов и их фракций, активность гиалуронидазы в сыворотке крови и цервикальной слизи при физиологическом течении беременности / Сб. материал. VII съезда специалистов клинической лабораторной диагностики. Минск, 25–26 октября 2007 г. — С. 139–143.
11. Панкратова О. А., Римашевский В.В. Состояние углеводного обмена и течение беременности при разных способах инсулинотерапии у женщин с сахарным диабетом I типа. Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности. Сборн. научн. трудов, выпуск 5, Минск. — 2012. — 69–75.
12. Клиническая лабораторная диагностика: национально руководство в 2 т. — Т.1/ под ред. В.В. Долгова, Меньшикова В.В. — М.: Гэотар-Медиа, 2012. — 928 с.

EVALUATION OF LABORATORY PARAMETERS IN PREGNANT WOMEN

**Kurlovich I.V.¹, Zubovskaya E.T.¹, Svetlitzkaya S.G.², Vilchuk K.U.¹,
Belyga M.V.¹, Nagibovich S.Y.¹, Mitroshenko I.V.¹, Iurkevich T. Iu.¹,
Bliga Z. V.¹, Demidova R. N.¹**

*Republic Scientific Practical Centre «Mother and Child», Minsk, Belarus;
Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus*

Summary. Pregnancy is accompanied by many changes in a woman's body. These changes are aimed at ensuring normal fetal development and successful pregnancy outcome. Pathogenetic substantiation given changes in laboratory tests in pregnant women for gestational age. These data contribute to the understanding of the implementation of adaptive mechanisms in the body during pregnancy.

Key words: pregnancy women, laboratory tests

КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИССЛЕДОВАНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

Курлович И.В.¹, Зубовская Е.Т.¹, Светлицкая С.Г.², Вильчук К.У.¹,
Белуга М.В.¹, Нагибович С.Ю.¹, Митрошенко И.В.¹, Юркевич Т.Ю.¹,
Былга З.В.¹, Демидова Р.Н.¹

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

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

Резюме. Во время беременности в организме женщины формируется состояние так называемой «физиологической гиперкоагуляции», характеризующейся более «легким» тромбообразованием для снижения кровопотери в предстоящих родах. Характеристика показателей коагуляционного звена гемостаза и агрегационной функции тромбоцитов у беременных женщин по триместрам беременности и оценка результатов позволяет судить о тромботической готовности беременных к предстоящим родам.

Ключевые слова: беременные женщины, гемостаз, лабораторные показатели.

Введение. Гемокоагуляционный каскад включает в себя многофункциональную сбалансированную систему процессов, обеспечивающих циркуляцию крови по сосудам и остановку кровотечения при повреждении сосуда. Нормальное функционирование системы гемостаза предусматривает эффективное кровоснабжение тканей, предупреждение кровопотерь и тромбозов, ишемий и инфарктов органов, защиту от диссеминации бактерий и токсинов, ограничение воспалительных реакций и др.

Блокада микроциркуляции в органах фибрином и агрегатами клеток крови приводит к развитию тромботических осложнений, гипоксии тканей и других метаболических нарушений при истощении основных противосвертывающих механизмов — антитромбина III (АТIII), протеина С, тромбомодулина, активатора плазминогена и других антикоагулянтов и антиагрегантов [1, 2, 3].

Известно, что беременные женщины детерминированы к развитию тромбозомболических осложнений, как во время беременности, родов, так и послеродовом периоде. В каждом конкретном случае необходимо оценивать показатели, свидетельствующие о повышенной тромботической готовности на фоне беременности. Однако в акушерстве опасными для исхода беременности являются как тромботические, так и геморрагические осложнения. Среди акушерских осложнений, возникающих во время беременности, являются неразвивающаяся беременность, гестоз, декомпенсированные формы плацентарной недостаточности с формированием задержки развития плода. В родах и послеродовом периоде наиболее частыми осложнениями являются кровотечения, ДВС-синдром, тромбозомболические осложнения и др. Акушерские кровотечения занимают ведущее место. К общему числу родов они составляют от 3 до 8%, а материнская смертность в их структуре — 20–25% [4, 5].

Ранняя диагностика нарушений системы гемостаза и правильная трактовка результатов исследования системы гемостаза служат основой для принятия своевременных мер профилактики и лечебной тактики врача акушера-гинеколога.

Нередко лабораторные признаки появляются задолго до клинических проявлений заболевания (например, HELLP-синдром с развитием гемолиза, повышением активности печеночных ферментов, тромбоцитопенией и др.).

У беременных женщин, начиная с 13–20 недель беременности, происходят значительные изменения показателей системы свертывания крови, антикоагулянтного звена и системы фибринолиза [2, 3].

Смещение равновесия в гемостазиологическом балансе беременной приводит к отложению фибрина в микрососудистом русле, на стенках сосудов маточно-плацентарной системы, подавляется фибринолиз. Плацента является богатым источником ингибиторов тканевого активатора плазминогена, которые тормозят активность фибринолиза, их уровень особенно увеличивается в III-ем триместре беременности и в родах. Вместе с увеличением ОЦК эти изменения препятствуют кровотечению при отделении плаценты, образованию тромбов, развитию ДВС-синдрома.

Результаты исследования системы гемостаза у беременных женщин, полученные авторами [6, 7], показали нарастающую активацию свертывания крови и фибринолиза в системном кровотоке по мере увеличения сроков гестации.

В число маркеров состояния тромботической готовности у пациенток могут быть отнесены проявления тромбинемии (избыточная генерация тромбина и растворимые фибрин-мономерные комплексы), гиперагрегация тромбоцитов, а также ускоренное образование фибрин-мономеров в плазме крови. На фоне повышенной тромбогенности крови у таких пациенток может произойти срыв адаптации системы гемостаза с развитием тромботических осложнений или кровотечений в родах.

Общепринятые интегральные тесты (таблица 1) активированное частичное (парциальное) тромбопластиновое время (АЧТВ, АПТВ), протромбиновое время (ПВ), тромбиновое время (ТВ) часто являются малочувствительными к активации свертывания крови при начальных стадиях ДВС-синдрома, при сепсисе и др. Эти тесты направлены, прежде всего, на выявление гипокоагуляции и практически не регистрируют гиперкоагуляцию в системе гемостаза. Из-за потребления факторов свертывания, например, при сепсисе, несмотря на активацию процесса свертывания крови они могут показывать гипокоагуляцию. Интегральный тест время свертывания цельной венозной крови по Ли-Уайту в настоящее время мало используется. В норме при 18–20°C в стеклянной пробирке оно составляет в среднем 5–10 минут. У беременных с гестозом оно короче, чем у женщин с нормально протекающей беременностью.

АЧТВ отражает внутренний путь процесса свертывания крови. Тест чувствительный к дефициту всех (кроме VII, XIII) плазменных факторов свертывания крови, а также антителам факторов VIII и IX, к неспецифическим ингибиторам — волчаночному антикоагулянту (ВА). АЧТВ используется для диагностики и дифференциальной диагностики гемофилий, выявления ВА.

Удлинение АЧТВ свидетельствует о возможном дефиците факторов внутреннего звена гемостаза (VIII, IX, XII) или наличии ингибиторов при нормальном ПВ;

- дефиците факторов II, V, X при одновременном удлинении ПВ;
- дефиците фактора Виллебранда,
- наличия ВА;

- ДВС-синдрома (фаза гипокоагуляции);
- заболеваний печени;
- массивных гемотрансфузиях.

АЧТВ является тестом контроля терапии нефракционированным гепарином (НФГ). Подбор дозы препарата и мониторинг проводится по уровню АЧТВ индивидуально, удлинение теста при введении гепарина в сравнении с контролем должно быть в 1,5–2,5 раза по сравнению с исходным.

При введении низкомолекулярных гепаринов (НМГ) дальтепарина (фрагмин) и его аналогов в профилактических дозах каких-либо заметных изменений в скрининговых тестах коагулограммы не выявляется. Определение анти-X-а фактора полезно при введении терапевтических доз НМГ, при профилактических дозах — лабораторный контроль обычно не требуется, за исключением избыточной массы тела пациента, почечной недостаточности и гемorragий.

По разным наборам реагентов показатель АЧТВ в секундах различается (28–38 с, 32–42 с), поэтому следует всегда учитывать отношение (R) пациент/контроль. В норме это соотношение в среднем равно 1,0 (0,8–1,2). При R > 1,20 необходимо исследовать ВА (в норме до 1,2 ед.) и определить антифосфолипидные антитела (АФЛА) для диагностики АФС (антифосфолипидного синдрома), характерным признаком которого является акушерская патология (невынашивание беременности, мертвый плод, задержка внутриутробного развития плода и др.).

Протромбиновое время (ПВ) характеризует внешний путь свертывания крови и активность факторов протромбинового комплекса (II, V, VII, X). Содержание протромбина в крови связано с функцией печени. Снижение этого белка наблюдается при поражении гепатоцитов, недостаточности витамина К, необходимого для синтеза II, VII, IX, X плазменных факторов процесса свертывания крови. Удлинение ПВ при нормальном содержании в плазме фибриногена и нормальном ТВ свидетельствует о дефиците одного или нескольких факторов протромбинового комплекса. Активность факторов протромбинового комплекса (АФПК) с увеличением сроков беременности повышается.

Референтное значение ПВ зависит от применяемых реагентов и обычно находится в пределах 11–16 с. Кроме того, чувствительность реагента тромбопластина, используемого для определения ПВ, различается в зависимости от производителя. Это так называемый МИЧ или ISI — международный индекс чувствительности. Поэтому наряду с ПВ определяют МНО (международное нормализованное отношение), в норме оно в среднем равно 1,0 (0,8–1,2).

Таблица 1 — Показатели системы гемостаза при физиологической беременности (Макацария А.Д., Бицадзе В.О. 2007)

Показатели	Небеременные	Беременные		
		I триместр	II триместр	III триместр
Фибриноген, г/л	2,0–3,75	3,0–4,0	3,5–4,5	4,5–6,0 (6,5)
АЧТВ, с	38–42	37–40	35–38	32–36
ПТИ, %	80–90	85–95	95–100	105–112
ПДФ, мкг/мл	до 2,0	до 2,0	2,0–3,0	5,0–6,5
Плазминоген, г/л	0,1–0,13	0,12–0,14	0,14–0,17	0,15–0,18
Антитромбин III, г/л	0,25–0,27	0,22–0,18	0,17–0,16	0,15–0,13
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	260–320	280–300	290–300	230–270

ПВ вместе с МНО является основным тестом контроля терапии оральными непрямыми антикоагулянтами (варфарин). Терапевтический диапазон МНО составляет 1,3–3,5 и зависит от показаний к назначению антикоагулянтов (профилактика риска тромбообразования, лечение тромбозов и тромбоэмболий, наличие протезов сердечных клапанов и др.).

Тромбиновое время (ТВ) характеризует третью фазу процесса свертывания крови (образование фибрина под действием тромбина) и зависит от концентрации фибриногена, активности ингибиторов тромбина (антитромбин III, гепарин, парапротеины). Референтное значение составляет в среднем 12–18 с и зависит от активности реагента тромбина используемого для определения ТВ. Поэтому следует учитывать отношение (R) пациент/контроль. В норме это соотношение в среднем равно 1,0 (0,8–1,2). Тест используется для контроля за гепаринотерапией (НФГ), лечения фибринолитиками, оценки содержания фибриногена.

Фибриноген — основной субстрат для образования сгустка, белок острой фазы воспаления, синтезируется в печени, постоянно присутствует в кровотоке.

В норме у взрослых женщин и мужчин концентрация фибриногена составляет в среднем 2–4 г/л. У беременных женщин с увеличением сроков гестации уровень фибриногена повышается и находится в пределах 3,5–6,7 г/л.

Высокий уровень фибриногена и различные его варианты связаны с риском развития артериальных тромбозов, инфарктов органов, гиперкоагуляционным синдромом. Снижение концентрации фибриногена наблюдается при ДВС-синдроме (фаза гипокоагуляции), тяжелых заболеваниях печени, наследственных дис- и гипофибриногемиях.

К снижению уровня фибриногена в плазме крови могут привести усиленный фибринолиз и фибриногенолиз, а также повышенное его потребление при сосудистом свертывании крови. Такие изменения могут наблюдаться при преждевременной отслойке плаценты, ручном отделении плода, гибели плода с длительным пребыванием его в матке, оперативных вмешательствах на матке, легких, поджелудочной железе и др.

У беременных увеличивается также активность фактора VII (в норме 55–170%) до 96–330%, фактора VIII (в норме 60–150%) до 130–460% и фактора IX (в норме 60–150%) до 100–300%. Максимальное повышение этих показателей наблюдается во время родов и сохраняются повышенными в первые 2-е суток после родов.

Основными маркерами гиперкоагуляции являются: Д-димер, фрагменты протромбина F1+2, антитромбин III (Ат III), протеины С и S. Однако эти маркеры достаточно поздние и выявляют уже состоявшееся тромбообразование, но не выявляют начальную активацию свертывания крови и прокоагулянтную активность.

Количество Д-димера в крови в норме до 500 нг/мл (0,5 мкг/мл). Повышенный уровень Д-димера в плазме крови свидетельствует об активации внутрисосудистого свертывания крови с последующем образованием фибрина и его лизисом. Практически при всех патологических состояниях, сопровождающихся фибринообразованием, концентрация Д-димера повышается: тромбозы глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии, ДВС-синдром, коронаротромбоз, мерцательная аритмия, обширные травмы и оперативные вмешательства, осложненное течение беременности (гестоз, преэклампсия), тромболитической терапии, воспалительные процессы, онкологические заболевания.

Д-димер растет по мере увеличения сроков беременности, а также в родах и остается повышенным в течение 2–3-х суток после родов. Уровень Д-димера начинает повышаться с 13–20 недель беременности (200–1400 нг/мл), в 35–42 недели беременности составляет 400–3100 нг/мл, в родах может повышаться более значительно. Увеличение концентрации Д-димера у беременных отражает локальные процессы образования и деградации фибрина в плаценте, при этом данные процессы не оказывают значительного влияния на концентрацию фибриногена в системном кровотоке [8].

Встречаются случаи ложноположительной реакции на Д-димер при наличии других антител, например антител к ревматоидному фактору, антифосфолипидных антител и др.

Введение гепарина, терапия непрямыми антикоагулянтами вызывают падение уровня Д-димера. Степень снижения его зависит от индивидуальных особенностей организма, его фибринолитической активности.

Для беременных характерно снижение антитромбина III (в норме 80–120%), наиболее выраженное в 29–34 недели беременности (76–112%) и в родах (70–108%).

Уровни протеина S общего (в норме 57–121%) и протеина S свободного (в норме 50–134%) заметно снижаются с 13–20 недель беременности (34–93% и 37–79% соответственно) с максимальным снижением до 14–59% и 32–72% соответственно в родах. Количество протеина С (в норме 70–130%), наоборот, увеличивается с максимальным увеличением в родах (73–191%).

Риск развития венозных тромбозов у беременных увеличивается при наследственном дефиците антитромбина III, протеинов С и S, патологии протромбина, гипергомоцистеинемии, фактора Лейдена, задержке внутриутробного развития плода и др. Причиной тромбофилии может быть также наличие антифосфолипидных антител у беременных при антифосфолипидном синдроме [9].

Наиболее выраженные изменения в системе гемостаза и высокий риск тромбообразования у беременных женщин с патологией сердечно — сосудистой системы [10].

В таблице 2 приводим показатели системы гемостаза у беременных женщин с врожденными пороками сердца (ВПС).

Таблица 2 — Показатели гемостаза у женщин с ВПС в динамике беременности

Показатели	Триместр		
	Первый M±m	Второй M±m	Третий M±m
АЧТВ, с	27,08±6,10	28,94±0,60	28,64±0,50
ПВ, с	13,92±0,60	13,79±0,60	12,81±0,70
АФПК, %	98,18±4,3	114,02±4,70*	120,96±5,0**
МНО	1,02±0,10	0,990±0,11	0,91±0,10
ТВ, с	12,21±2,90	15,19±1,40	14,50±0,20
Фибриноген, г/л	4,30±0,50	5,16±0,40	5,84±0,10*
Д-димер, нг/мл	216±12,69	388,0±13,06**	398,3±12,6**
РФМК, мг/дл	6,10±0,60	6,90±0,70	8,04±0,40*
АтIII, %	95,13±3,80	96,02±2,80	97,63±1,90

Примечание: *P<0,05; ** P<0,001

Известно, что процесс тромбообразования начинается с активации тромбоцитов [6]. В этом плане диагностическую информацию дает агрегация тромбоцитов с адреналином, коллагеном, аденозиндифосфатом (АДФ) и др. (таблица 3).

Таблица 3 — Степень агрегации тромбоцитов (%) у женщин с ВПС в динамике беременности

Индукторы агрегации	Триместры беременности		
	Первый M±m	Второй M±m	Третий M±m
АДФ 0,5 мкмоль/л	27,08±6,10	25,28±6,0	28,04±3,50
АДФ 1,5 мкмоль/л	38,20±4,50	47,125±7,80	49,94±3,50*
Коллаген 20 мкмоль/л	65,8±4,50	78,25±8,30	79,25±5,50*
Адреналин 5,0 мкмоль/л	58,13±12,5	64,73±9,35	69,92±6,64

Примечание: *P<0,05

В практику клинической лабораторной диагностики внедряются новые глобальные методы оценки состояния гемостаза — тромбоэластография, тест генерации тромбина, тромбодинамика.

Взаимодействие и взаимопонимание клиницистов и лабораторных специалистов при ведении беременных имеет огромное значение, поскольку совместная и своевременная клиническая оценка результатов исследования способствует благоприятному исходу беременности.

Литература

1. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилические состояния в акушерской практике. — М.: Медицина, 2001. — 703 с.
2. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. — Москва: Трианда Х, 2003. — 903 с.
3. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиншина С.В. Тромбозы и тромбоэмболии в акушерско-гинекологической клинике. — Москва: МИА, 2007. — 1059 с.
4. Баранов И.И. Современные принципы лечения акушерских кровотечений / И.И. Баранов. // Акушерство и гинекология. — 1999. — № 2. — С. 44–48.
5. Алеев С.Н., Макацария А.Д. Роль исходных нарушений системы гемостаза в патогенезе акушерских кровотечений // Акушерство и гинекология. — 1988. — №45. — С. 35–38.
6. Курлович И.В., Харкевич О.Н., Зубовская Е.Т., Вильчук К.У., Сергейчик Н.Л. Особенности агрегационной функции тромбоцитов у беременных женщин с тромбоэмболическими осложнениями и варикозной болезнью // ARS medica. — 2010. — №4. — С. 111–116.
7. Зубовская Е.Т., Дальнова Т.С., Светлицкая С.Г., Ходюкова А.Б. Диагностическое значение лабораторных показателей. Практическое пособие. — Минск, БГУФК. — 2013. — 421 с.
8. Оганесян Н.А., Бут-Гусаим Л.С., Юркевич С.В. Референсные значения Д-димера у беременных и родильниц // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2011. — №3. — С. 1–11.
9. Николаева А.В., Силина Н.Н., Шмелева В.М. и др. Наследственная тромбофилия (фактор Лейден и привычное невынашивание беременности) // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2010. — №2. — С. 72–76.
10. Патент № 18298 «Способ прогнозирования риска развития тромбоэмболического осложнения у беременной женщины с варикозной болезнью». (авторы: Вильчук К.У., Харкевич О.Н., Курлович И.В., Сергейчик Н.Л., Зубовская Е.Т.) выданный Национальным центром интеллектуальной собственности в соответствии с Законом Республики Беларусь «О патентах на изобретения, полезные модели, промышленные образцы» 10.03.2014.

CLINICAL EVALUATION OF HEMOSTASIS SYSTEM RESEARCH IN PREGNANT WOMEN

Kurlovich I.V.¹, Zubovskaya E.T.¹, Svetlitzkaya S.G.², Vilchuk K.U.¹,
Belyga M.V.¹, Nagibovich S.Y.¹, Mitroshenko I.V.¹, Yurkevich T.Y.¹,
Bliga Z.V.¹, Demidova R.N.¹

Republic Scientific Practical Centre «Mother and Child», Minsk, Belarus;
Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

Summary. During pregnancy a woman's body is formed by the state of so-called "physiological hypercoagulable state", characterized by a "light" to reduce thrombosis of blood loss in the upcoming birth. The article presents the characteristics of indicators of coagulation hemostasis and platelet aggregation in pregnant women by trimester. Evaluation of the results to judge the readiness of thrombotic pregnant women for the upcoming birth.

Keywords: pregnant women, hemostasis, laboratory parameters.

ПРЕГНАВИДАРНАЯ ПОДГОТОВКА, ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЖЕНЩИН С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Курлович И.В.¹, Белуга М.В.¹, Митрошенко И.В.¹, Zubovskaya E.T.¹,
Юркевич Т.Ю.¹, Демидова Р.Н.¹, Ткачев А.В.², Ильич И.Г.¹

¹Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»;

²Белорусская медицинская академия последипломного образования.

г. Минск, Республика Беларусь

Ведение. Совершенствование методов диагностики и лечения врожденных и приобретенных пороков сердца у беременных женщин, прежде обреченных на лишение материнства, позволяет получить возможность выносить и родить ребенка.

Продолжающиеся клинические исследования и их обнадеживающие результаты открывают более широкие перспективы планирования, вынашивания и успешного завершения беременности у женщин с пороками сердца.

Ключевые слова: беременность, врожденные пороки сердца.

Прегравидарная оценка риска беременности. Не вызывает сомнений факт, что при врожденных пороках сердца (ВПС) у женщин запланированная беременность предпочтительнее незапланированной. До беременности необходимо провести полное обследование пациентки для оценки функциональных возможностей и резервов сердечно-сосудистой системы в каждом конкретном случае [1, 2, 3]. Помимо рутинных клинических исследований, необходимо определить сатурацию кислорода в крови, выполнить ЭКГ, рентгенографию органов грудной клетки и эхокардиографию. У пациенток с функциональным классом недостаточности кровообращения (ФК НК) I и II по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА) для прогнозирования состояния сердечно-сосудистой систе-

мы во время беременности можно рекомендовать проведение тредмил-теста [4]. Инвазивные исследования для измерения легочного сосудистого сопротивления или уточнения количества шунтов также предпочтительнее проводить вне беременности.

Выполненное до беременности обследование и последующее консультирование пациентки позволяет оценить риск для матери и плода и, при необходимости, дать рекомендации по хирургическому или медикаментозному лечению, для того, чтобы снизить риск во время беременности. После хирургической коррекции порока и в случае адекватных сроков реализации репродуктивной функции (не ранее 1,5–1,7 лет после вмешательства) частота осложнений беременности и родов достоверно ниже, чем без проведения хирургического лечения [1, 4, 5].

При наличии очагов инфекции (холецистит, тонзиллит, кариес зубов и т.д.), а также при сопутствующих заболеваниях (ревматизм, ревматоидный артрит, тиреотоксикоз и др.), важна оценка степени активности первичного патологического процесса.

Проведенное Siu et al (2001) [6] мультицентровое исследование беременных женщин с врожденными и приобретенными заболеваниями сердца позволило оценить с помощью балльной шкалы риск возникновения таких кардиологических осложнений у матери, как отек легких, устойчивая аритмия, инфаркт, остановка сердца или внезапная кардиальная смерть во время беременности или после родов. Наличие каждого из следующих пунктов оценивается в 1 балл, баллы суммируются:

- наличие цианоза (сатурация кислорода в крови $< 90\%$) или ФК НК по NYHA>II;

- обструкция левых отделов сердца (площадь митрального отверстия $< 2 \text{ см}^2$, площадь аортального отверстия $< 1,5 \text{ см}^2$ или максимальный градиент выносящего тракта левого желудочка $> 30 \text{ мм рт.ст.}$);

- дисфункция миокарда (фракция выброса левого желудочка $< 40\%$);

- сердечно-сосудистые осложнения в анамнезе (отек легких, аритмии, транзиторные ишемические атаки или инфаркты и др.).

Для 0,1 и более 1 балла вероятность осложнений равна 5%, 30% и 60% соответственно. Сходные данные приводят и другие авторы [3, 7, 8, 9]. Угрозу для жизни беременной женщины с ВПС представляет также присоединение легочной гипертензии, инфекционного эндокардита или изменений аорты [10]. Дополнительным фактором, ухудшающим прогноз, является возраст пациентки более 30 лет [4, 5].

Кроме вышеперечисленных факторов, установлено, что курение, антикоагулянтная терапия и многоплодная беременность ухудшают прогноз для плода [4, 11, 12]. Неблагоприятные перинатальные исходы обусловлены, в первую очередь, низкой массой при рождении, недоношенностью (вследствие высокой частоты преждевременных родов), аномалиями развития и внутриматочной гибелью плода.

Выделяют следующие состояния: легочная гипертензия, аортопатия с диаметром устья аорты менее 4 см или при наличии аневризмы (необходима хирургическая коррекция), выраженный аортальный стеноз (пиковый градиент $> 80 \text{ мм рт. ст.}$ или наличие жалоб и клинической симптоматики), необходима хирургическая коррекция, функциональный класс по NYHA III или IV. Эти состояния связаны с высоким риском, при которых беременность не рекомендована [3, 4].

В отечественной и другой русскоязычной литературе к противопоказаниям к беременности относят коарктацию аорты 2–3 ст., цианотические формы врожденных пороков, стеноз легочного ствола с правожелудочковой недостаточностью, сложные нарушения ритма, которые, по сути дела, являются частным случаем, приводящим к вышеуказанным состояниям [1, 10, 13, 14].

Особого внимания заслуживают пациентки после перенесенных операций по поводу пороков сердца. Так, после успешной митральной комиссуротомии возможно планирование беременности через 6–12 месяцев. Противопоказанием для беременности является бактериальный эндокардит, обострение ревматизма, повторное возникновение стеноза митрального клапана. Вопрос о возможности планирования беременности у пациенток после протезирования клапанов сердца решается сугубо индивидуально.

Ведение беременности. Для правильного ведения беременных с важно не только поставить диагноз, но и оценить функциональное состояние сердечно-сосудистой системы. Необходимо оценить так называемый сердечный резерв, который зависит от возраста женщины, длительности заболевания сердца и функциональных возможностей сердечной мышцы. Желательно сердечный резерв установить еще до беременности, а затем регулярно оценивать его при динамическом наблюдении больной.

Пациентки с оценкой 0 баллов по шкале факторов риска Siu и без дополнительных факторов риска не требуют особого наблюдения [4], однако большинство авторов считают необходимым вести антенатальное наблюдение и родоразрешение при совместном участии акушера-гинеколога, кардиолога (предпочтительнее кардиохирурга) и анестезиолога при наличии любого ВПС (согласно данным иностранной литературы — в специализированной многопрофильной клинике [7 9], в отечественной практике — регулярные госпитализации для лечения и обследования во время беременности, а также подготовка к родоразрешению и родоразрешение в медицинском центре не ниже III уровня [1, 4, 15].

Беременные женщины с ВПС заболеваниями должны быть госпитализированы в стационар не менее трех раз.

Естественно, осуществляется постоянный контроль функционального состояния сердца матери. Нередко даже при исходно компенсированном пороке во время беременности возможны осложнения, поэтому каждая беременная, страдающая пороком сердца, должна, по крайней мере, трижды в течение беременности пройти обследование в кардиологическом стационаре.

Диагностика пороков сердца у беременных, кроме анамнеза, физического исследования, основывается на проведении комплекса лабораторных и инструментальных исследований.

Необходимое медикаментозное лечение при пороках сердца проводится на протяжении всей беременности. Цель лечения — нормализация кровообращения и создание нормальных условий для развития плода. Вопрос о назначении препаратов и их дозах решается индивидуально, в соответствии со сроком беременности и степенью выраженности нарушения кровообращения.

Современная диагностика и адекватное лечение позволяет теперь во многих случаях перенести беременность и роды женщинам с ВПС.

На протяжении всей беременности проводится эхокардиография (УЗИ сердца плода). При помощи доплерографии исследуют маточно-плацентарный и фетальный (плодовый) кровоток для исключения гипоксии плода.

Первая госпитализация проводится на сроке до 12 недель беременности, когда после тщательного кардиологического обследования решается вопрос о возможности сохранения беременности.

Врожденные пороки бледного типа совместимы с беременностью, если не сопровождаются легочной гипертензией. Женщины после операции на сердце рассматривают дифференцировано.

Обобщая вышеизложенное, можно сказать, что вопрос о прерывании беременности до 12 недель решают в зависимости от выраженности порока, функционального состояния системы кровообращения и степени активности ревматического процесса. При неэффективности лечения, наличии противопоказаний к оперативному вмешательству на сердце принимают решение о прерывании беременности. Беременность сроком свыше 26 недель следует прерывать с помощью абдоминального кесарева сечения.

Вторая госпитализация — в период с 28 по 32 неделю, когда нагрузка на сердце женщины особенно велика. Большая нагрузка на сердце в это время может привести к развитию:

- хронической сердечной недостаточности, характеризующейся утомляемостью, отеками, одышкой, увеличением печени;
- нарушению ритма сердца (аритмии);
- острой сердечной недостаточности и ее крайнего проявления — отека

Эти осложнения могут возникнуть не только во время беременности, но и в родах, и в раннем послеродовом периоде.

Для ребенка подобные нарушения материнского кровообращения чреваты гипоксией. Если не принять своевременных мер, может наблюдаться задержка внутриутробного развития и гипотрофия плода.

Третья госпитализация осуществляется — на 37–38 неделе для подготовки к родам и выбора метода родоразрешения. В это время проводится повторное кардиологическое обследование и вырабатывается план родов, проводится подготовка к ним.

При появлении признаков недостаточности кровообращения, возникновении мерцательной аритмии, позднего гестоза беременных или выраженной анемии женщину необходимо госпитализировать независимо от срока беременности. Вопрос прерывания беременности на более поздних сроках является достаточно сложным. Нередко возникает проблема, что менее опасно для женщины: прервать беременность или развиваться ей дальше. В любых случаях при появлении признаков недостаточности кровообращения или каких-либо интеркуррентных заболеваний беременная должна быть госпитализирована, подвергнута тщательному обследованию и лечению.

Компоненты комплекса лечебно-профилактических мероприятий при ведении беременных с пороками сердца:

- соответствующий гигиенический режим;
- лечебная физкультура;
- лечебное питание;
- психопрофилактическая подготовка к родам;
- оксигенотерапия;
- медикаментозное лечение (по показаниям).

Рекомендуется провести консультацию с кардиологом и акушером-гинекологом по планированию беременности; не допускать внеплановой бере-

менности; провести консультацию с генетиком; соблюдать режим питания, отдыха, сна и физической нагрузки.

Ведение родов. Вопрос о способе родоразрешения решается индивидуально в зависимости от того, насколько компенсирован порок к сроку родов. Это могут быть роды через естественные пути с исключением или без исключения потуг или кесарево сечение. План ведения родов составляется совместно несколькими специалистами: акушером-гинекологом, кардиологом и реаниматологом.

Для большинства пациенток с ВПС предпочтительным является родоразрешение через естественные родовые пути [1, 7, 8, 10, 13, 14, 15, 17, 18], причем в последнее время появились убедительные данные о возможности безопасной индукции родов у данной группы беременных местными формами простагландинов [19, 20].

В русскоязычной научной литературе большинство исследователей придерживаются следующего алгоритма при выборе метода родоразрешения [13, 14]:

- компенсированное состояние сердечно-сосудистой системы выключение потуг в родах не требуется;

- недостаточность кровообращения (НК) I и II ст. у первородящих и II ст. у повторнородящих, независимо от заболевания сердца, вызвавшего декомпенсацию; НК III ст. во время беременности, перешедшей к сроку родов в I или II ст.; нарушение кровообращения во время родов; приступы коронарной недостаточности во время беременности или во время родов; высокая легочная гипертензия; мерцательная аритмия при пролонгировании второго периода родов свыше 30–40 мин. — необходимо наложение акушерских щипцов.

В настоящее время нет единого мнения о необходимости профилактики инфекционного эндокардита (ИЭ) путем назначения антибиотиков. В руководстве American Heart Association нет рекомендаций по профилактике ИЭ ни в случае неосложненных родов через естественные родовые пути, ни при абдоминальном родоразрешении (кроме пациенток с искусственными клапанами или хирургическим шунтом между системным и легочным кровообращением). Однако на практике антибиотикотерапию после родов получает абсолютное большинство пациенток для предупреждения как ИЭ, так и других инфекционных осложнений [10, 17, 18].

Большинство авторов придерживается мнения, что профилактика необходима при умеренных и тяжелых клапанных стенозах, тяжелой клапанной недостаточности, цианотических пороках, при внутрисердечном сбросе крови справа налево, синдроме Эйзенменгера, НК III ст., наличии протезированных клапанов сердца [7, 8, 10, 17].

В последнее время появились сообщения о снижении материнской и перинатальной летальности при увеличении частоты оперативного родоразрешения путем операции кесарева сечения при ВПС (15,4–66,7% в зависимости от вида порока), что позволяет считать показанным абдоминальное родоразрешение при НК II–III ст. по NYHA [16].

При тяжелых степенях пороков сердца следует проводить родоразрешение с помощью кесарева сечения, но не в качестве последней меры при затянувшихся родах через естественные родовые пути, осложнившихся декомпенсацией сердечной деятельности, а в качестве проводимого в срок превентивного мероприятия. Кесарево сечение показано при недостаточности кровообращения II, III ст.; инфекционном эндокардите; острой сердечной недостаточности, наблюдавшейся

во время беременности или развившейся в родах; при высокой легочной гипертензии, сочетающейся с НК ПБ, III ст., коарктации аорты [13, 14].

Относительными противопоказаниями для кесарева сечения считают тяжелую декомпенсацию при кардиомегалии, циррозе печени, тяжелых нарушениях ритма, сложных цианотических врожденных пороках, выраженной легочной гипертензии. Роды у таких пациенток ведутся в полусидячем положении больной или в положении лежа на левом боку, желательнее в условиях гипербарической оксигенации [1, 10, 13, 14, 17].

По данным зарубежных авторов кардиологическими показаниями к абдоминальному родоразрешению являются: увеличение диаметра устья аорты более 4 см; расслоение или аневризма аорты; выраженная обструкция выводного отдела левого желудочка; лечение варфарином в течение последних 2 недель [4]. Плод метаболизирует варфарин медленнее, в случае родов через естественные родовые пути повышен риск церебральных кровоизлияний у плода [4].

Досрочное родоразрешение показано при появлении признаков ухудшения состояния пациентки, утяжелении стадии сердечной недостаточности, возникновении признаков осложнений основного заболевания, отсутствии положительных результатов лечения в течение 12–14 дней, а также по акушерским показаниям [10].

Эпидуральная анестезия при небольших дозировках анестетика не вызывает избыточную вазодилатацию и при адекватном восполнении и поддержании объема циркулирующей крови является в данном случае методом выбора обезболивания родов [47, 16, 17, 19], хотя в литературе встречается и противоположное мнение о недопустимости эпидуральной анестезии при заболеваниях сердца.

Инвазивное мониторирование АД (т.е. катетеризацию артерии) можно рекомендовать у пациенток с обструктивными поражениями для контроля при проведении инфузионной терапии. После родов пациентки с ВПС требуют интенсивного наблюдения и лечения в течение недели или более [4, 10, 17].

Основной причиной неблагоприятного исхода беременности и родов у тех женщин с пороками сердца, которым беременность в принципе не противопоказана, является недостаточное или нерегулярное обследование в женской консультации, отсутствие комплексного ведения беременности врачами-акушерами-гинекологами и врачами-кардиологами и, как следствие, недостаточная эффективность лечебных мероприятий и ошибки в ведении родов и послеродового периода.

Литература

1. Карпюк, М.Г. Принципы ведения гестационного процесса у больных врожденным пороком сердца — тетрадой Фалло: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / М.Г. Карпюк // ММА им. Сеченова. — Москва, 2002. — 20 с.
2. Khairy, P. Pregnancy outcomes in women with congenital heart disease / P. Khairy [et al.] // *Circulation*. — 2006. — Vol. 113. — P. 517–524.
3. Stout, K. Pregnancy in women with congenital heart disease: the importance of evaluation and counseling / K. Stout [et al.] // *Heart*. — 2005. — Vol. 91. — P. 713–714.
4. Head, C.E. Congenital heart disease in pregnancy / C.E. Head, S.A. Thorne // *Postgrad. Med. J.* — 2005. — Vol. 81. — P. 292–298.
5. Егорян, Д.С. Оптимизация подходов к ведению беременных, страдающих врожденными пороками сердца: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Д.С. Егорян; Ростов. гос. мед. университет. — Ростов-на-Дону, 2006. — 24 с.

6. Siu, S.C. Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease / S.C. Siu [et al.] // *Circulation*. — 2001. — Vol. 104. — P. 515–521.
7. Ray, P. Recognition and management of maternal cardiac disease in pregnancy / P. Ray [et al.] // *Br. J. of Anaesthesia*. — 2004. — Vol. 93. — No 3. — P. 428–439.
8. Sabiniewicz, R. Procreation and pregnancy in patients with congenital heart disease / R. Sabiniewicz [et al.] // *Folia Cardiol*. — 2006. — Vol. 13. — No. 5. — P. 379–383.
9. Swan, L. Controversies in pregnancy and congenital heart disease / L. Swan [et al.] // *Congenit. Heart Dis*. — 2006. Vol. 1. — P. 27–34.
10. Воскресенский, С.Л. Беременность и роды у женщин с заболеваниями сердца / С.Л. Воскресенский, Т.Д. Тябут, А.Г. Мрочек, А.Н. Барсуков // Минск, БелМАПО. — 2004. — 66 с.
11. Iserin, L. Management of pregnancy in women with congenital heart disease / L. Iserin // *Heart*. — 2001. — Vol. 85. — P. 493–494.
12. Siu, S.C. Adverse neonatal and cardiac outcomes are more common in pregnant women with cardiac disease / S.C. Siu [et al.] // *Circulation*. — 2002. — Vol. 105. — P. 2179–2184.
13. Шехтман, М.М. Болезни органов дыхания и кровообращения у беременных / М.М. Шехтман, Г.М. Бурдули // М.: «Триада-Х», 2002. — 232 с.
14. Шехтман, М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных / М.М. Шехтман // М.: «Триада-Х», 2003. — 816 с.
15. Егорян, Д.С. Оптимизация подходов к ведению беременных, страдающих врожденными пороками сердца: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Д.С. Егорян; Ростов. гос. мед. университет.-Ростов-на-Дону, 2006. — 24 с.
16. Шилина, Л.В. Обоснование системы кардиологической помощи у женщин с пороками сердца и пролапсом митрального клапана при беременности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06 / Л.В. Шилина // Ижев. гос. мед. акад. — Ижевск, 2001. — 22с
17. Макацария, А.Д., Беленков Ю.Н., Бейлин А.Л. Беременность и врожденные пороки сердца / А.Д. Макацария, Ю.Н. Беленков, А.Л. Бейлин // М.: Руссо, 2001. — 416 с.
18. Vriend, J.W. Outcome of pregnancy in patients after repair of aortic coarctation / J.W. Vriend [et al.] // *European Heart Journal*. — 2005. — Vol. 26. — P. 2173–2178.
19. Тетелютина, Ф.К. Прогнозирование, доклиническая диагностика и профилактика перинатальной патологии у беременных с пороками сердца: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.01 / Ф.К. Тетелютина // Ижев. гос. мед. акад.-Ижевск, 2001. — 44 с.
20. Pocket guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy / C. Oakley [et al.] // *AJCVD*. — 2003. — 98 p.

PRE-PREGNANCY COUNCELING, MANAGMENT OF PREGNANCY AND DELIVERY IN WOMEN WITH CONGENITAL HEART DISEASE.

Kurlovich I.V.¹, Beluga M.V.¹, Mitroshenko I.V.¹, Zubovskaya E.T.¹, Yurkevich T.Y.¹, Demidova R.N.¹, Tkachev A.V.², Ilyich I.G.¹

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

²*Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education.*

Minsk, Belarus

Summary. Modification methods of diagnostics and treatment of congenital heart disease in pregnant women, who could not become mothers now give them the opportunity to have a child. The current clinical research and their good results give more wide perspectives of planning and successful delivery of women with congenital heart disease.

Keywords: pregnancy, congenital heart disease.

РАЦИОНАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ТЕРАПИИ УГРОЗЫ САМОПРОИЗВОЛЬНОГО ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Кухарчик Ю.В., Гутикова Л.В., Кухарчик И.В.

*Гродненский государственный медицинский университет,
г. Гродно, Республика Беларусь*

Резюме. В статье представлены методы коррекции угрозы самопроизвольного прерывания беременности в I триместре, основанные на выявлении и последующей коррекции дисбаланса биогенных аминов и их предшественников в плазме крови и прогестерона в сыворотке крови. Получены клинические и экспериментальные данные о важной роли триптофана и серотонина в генезе невынашивания беременности ранних сроков.

Использование разработанного метода в комплексной терапии угрозы самопроизвольного выкидыша способствует формированию путей оптимальной метаболизации применяемых средств, позволяющих предотвратить прогрессирование патологии и потерю беременности.

Ключевые слова: невынашивание беременности, триптофан, серотонин, прогестерон, янтарная кислота.

Введение. Привычное невынашивание беременности, характеризуется повторяющейся самопроизвольной остановкой развития беременности. Причины, приводящие к привычному невынашиванию беременности, разнообразны и включают анатомические аномалии, гормональные нарушения, генетические или хромосомные дефекты, патологию системы гемостаза. Точная распространенность перечисленных нарушений, как причины привычного невынашивания беременности, до конца не ясна. Тактика ведения беременности у пациентов с привычным невынашиванием представляет собой актуальную проблему. Особую важность приобретает пренатальное наблюдение, своевременная диагностика и коррекция выявляемых нарушений с целью предотвращения ранних репродуктивных потерь или рождения глубоко недоношенного ребенка. По различным оценкам, частота невынашивания беременности составляет от 10 до 25% среди всех беременностей [2]. Более 85% спонтанных абортов происходит в ранние сроки беременности [3, 4]. Угроза прерывания гестации является одной из наиболее частых осложнений беременности, основных причин перинатальной заболеваемости и смертности [5].

В последние годы широкое распространение гинекологической и соматической патологии среди женщин фертильного возраста приводит к повышению частоты осложнений беременности и родов, различных нарушений репродуктивного здоровья [2, 3, 4].

Необходимо отметить, что до настоящего времени не решен вопрос индивидуального прогнозирования риска невынашивания беременности на различных сроках. Недостаточно внимания уделяется профилактике самопроизвольных абортов с учетом определяемых факторов риска [2, 5]. Кроме того, требуют уточнения схемы прегравидарной подготовки женщин, планирующих беременность, а также ведения беременных с различной степенью риска самопроизвольного аборта.

Использование предложенного нами метода прогнозирования прерывания беременности в I триместре обеспечивает прогнозирование прерывания беременности на раннем сроке до появления клинической картины этой патологии, что

позволяет своевременно формировать группы риска, провести корректирующую терапию и предотвратить развитие самопроизвольного выкидыша. Очевидно, что исходный уровень серотонина и его предшественника триптофана может оказывать влияние на течение гестации ранних сроков. Не смотря на то, что в настоящее время существует широкий спектр мероприятий, направленных на коррекцию гормонального фона, иммунных, инфекционных, тромбофилических и других причин невынашивания беременности, не до конца изученным остается вопрос коррекции содержания в плазме крови триптофана и серотонина на ранних сроках беременности. Эти обстоятельства подчеркивают актуальность проблемы и требуют на основании созданных диагностических критериев, характеризующих отдельное патогенетическое звено гипоталамо-гипофизарной регуляции гестационного процесса своевременно провести превентивную коррекцию, оптимизирующую метаболизм биогенных аминов и гормонов, для обеспечения полноценного формирования фетоплацентарного комплекса, пролонгирования беременности и снижения частоты репродуктивных потерь.

Целью исследования явилась разработка рациональных методов терапии угрозы самопроизвольного прерывания беременности ранних сроков.

Материалы и методы исследования. Нами было проведено обследование и лечение 60 женщин с риском развития угрозы прерывания беременности в I триместре, которые составили основную группу наблюдения. В контрольную группу вошли 30 практически здоровых беременных. Все женщины, принимавшие участие в исследовании, состояли на диспансерном учете в женской консультации и были обследованы согласно существующим нормативным документам.

Всем пациенткам проведена ранняя диагностика невынашивания беременности с определением концентрации триптофана и серотонина в плазме крови и прогестерона в сыворотке крови [1]. После оценки полученных данных основная группа была разделена на три подгруппы в зависимости от уровня вышеуказанных показателей.

Кроме того, беременным в зависимости от принадлежности к определенной подгруппе были назначены следующие схемы коррекции: 1 подгруппа — превентивное лечение, включающее прием в течение 10 дней добавки к пище биологически активной: янтарная кислота 0,16 г и аскорбиновая кислота 0,10 г по 1 капсуле 2 раза в день, магния лактат дигидрат 470 мг по 1 таблетке 2 раза в день, фолиевая кислота 0,001 г по 1 таблетке 2 раза в день; 2 подгруппе проводилась патогенетическая терапия, которая заключалась в назначении добавки к пище биологически активной: янтарная кислота 0,16 г и аскорбиновая кислота 0,10 г по 1 капсуле 2 раза в день, дидрогестерон 10 мг по 1 таблетке в день, магния лактат дигидрат 470 мг по 1 таблетке 2 раза в день, фолиевая кислота 0,001 г по 1 таблетке 2 раза в день, назначаемая терапия проводилась в течение 10 дней; 3 подгруппа получала комплексное лечение в условиях стационара, заключающееся в приеме в течение 10 дней добавки к пище биологически активной: янтарная кислота 0,16 г и аскорбиновая кислота 0,10 г по 1 капсуле 2 раза в день, дидрогестерон 10 мг по 1 таблетке 2 раза в день, магния лактат дигидрат 470 мг по 1 таблетке 2 раза в день, фолиевая кислота 0,001 г по 1 таблетке 2 раза в день, папаверина гидрохлорид 2% — 2 мл в/мышечно 2 раза в день, этамзилат 12,5% — 2мл в/мышечно 2 раза в день.

Лечебные мероприятия проводили комплексно с учетом всех звеньев патогенеза заболевания.

Для исследования использовалась плазма и сыворотка крови. Определение триптофана и серотонина проводили ион-парной высокоэффективной жидкостной хроматографией с детектированием по природной флуоресценции с помощью хроматографической системы Agilent 1200 двукратно: до начала лечения и через 10 дней после проведенной терапии. Прием и обработку данных осуществляли с помощью программы Agilent ChemStation A10.01. Концентрацию прогестерона в сыворотке крови осуществляли методом ИФА с использованием стандартных наборов реактивов для иммуноферментного определения прогестерона в сыворотке крови ИФА — прогестерон ООО «Анализ Плюс». Материал диссертации обработан на персональном компьютере с использованием стандартных компьютерных программ «STATISTICA 6.0», «Microsoft Excel». Достоверными считали различия между сравниваемыми рядами с уровнем достоверности 95% ($p < 0,05$). Результаты представлены в виде средних величин «М» и ошибки средней арифметической — «m» в виде ($M \pm m$).

Результаты исследования и обсуждение. Нами выявлено, что после курса пренативного лечения в 1 подгруппе отмечается повышение концентрации триптофана в 1,3 раза, серотонина в 2,1 раза, что соответственно составило после лечения $0,059 \pm 0,004$ нмоль/л и $1,531 \pm 0,060$ нмоль/л. Увеличение концентрации вышеперечисленных показателей свидетельствовало о благоприятном течении беременности и положительных результатах проведенной терапии. Так клиническая эффективность лечения составила 90%. Однако, у 10% (2) пролеченных женщин течение беременности в сроке 12–13 недель осложнилось клиникой угрозы прерывания, потребовавшей проведения повторной коррекции.

Результаты исследования показали, что на фоне проведения патогенетической терапии выявлено повышение концентрации триптофана, серотонина и прогестерона. Согласно полученных нами данных, обнаружено повышение концентрации триптофана в 1,2 раза, серотонина в 1,9 раза, прогестерона в 1,4 раза, что свидетельствует об эффективности проводимой терапии и оптимизации метаболизма биогенных аминов и гормонов. Во 2 подгруппе 5% составили женщины, беременность которых прервалась по типу неразвивающейся беременности (в сроке 10 недель) и 10% (2) аборта в ходу (8–9 недель). У пациенток, беременность которых прервалась, отмечались стабильно низкие концентрации триптофана и серотонина в плазме крови и прогестерона в сыворотке крови на фоне проводимой терапии. Так средний уровень триптофана у женщин с неразвивающейся беременностью колебался в пределах $0,043 \pm 0,0019$ нмоль/л до лечения и $0,046 \pm 0,0013$ нмоль/л после лечения. Концентрация серотонина осталась прежней: $0,763 \pm 0,03$ нмоль/л до и после лечения. Что касается прогестерона, то его концентрация в сыворотке крови находилась на низком уровне и составила $76,253 \pm 2,325$ нмоль/л до лечения и $69,725 \pm 3,524$ нмоль/л после лечения. Клиническая эффективность патогенетического лечения составила 85%. Исследуемые показатели у женщин, беременность которых прервалась в сроке 8–9 недель по типу аборта в ходу, характеризовались стабильностью концентраций до и после лечения.

После проведенного комплексного лечения отмечена положительная динамика в течение беременности с повышением концентрации триптофана, серотонина и прогестерона. Клиническая эффективность комплексного лечения составила 85%. Следует отметить, что беременность в 3 подгруппе в 5% (1) закончилась неразвивающейся беременностью в сроке 12 недель. Отмечена положительная динамика проводимой терапии: исчезновение клинических симптомов, по-

вышение концентрации триптофана в 1,5 раза, серотонина в 2,4 раза, прогестерона в 1,6 раза. У пациентки, беременность которой прервалась по типу неразвивающейся беременности, наблюдалось угнетение активности биогенных аминов и нарушение синтеза прогестерона. Концентрации триптофана составила для ее 0,032 нмоль/л, серотонина — 0,456 нмоль/л, прогестерона — 62,257 нмоль/л до лечения. После проведенного десятидневного курса комплексного лечения, изучаемые показатели стали выше на 0,0006 нмоль/л.

Установленная в ряде случаев недостаточная эффективность предложенных нами схем лечения можно объяснить наличием других причин, лежащих в основе невынашивания беременности, для выяснения которых требуется выполнение дополнительных исследований.

Выводы. Таким образом, применение разработанного нами метода дает возможность сформировать группы риска по невынашиванию беременности на основании созданных диагностических критериев, характеризующих отдельное патогенетическое звено гипоталамо-гипофизарной регуляции гестационного процесса, и своевременно провести превентивную коррекцию, оптимизирующую метаболизм биогенных аминов и гормонов, для обеспечения полноценного формирования фетоплацентарного комплекса, пролонгирования беременности и снижения частоты репродуктивных потерь. Метод дает возможность выработать рациональную тактику ведения этих женщин, что обеспечивает создание условий для реализации репродуктивного потенциала, нивелирование риска развития патологии беременности, сохранение и укрепление соматического и психического здоровья.

Литература

1. Гутикова, Л.В. Метод прогнозирования прерывания беременности в I триместре / Л.В.Гутикова, Ю.В.Кухарчик, Т.Ю.Егорова // Инструкция по применению № 055 — 0412 утв. МЗ РБ 08.06.12. — с.7.
2. Димитрова, В.И. Оптимизация ведения женщин с неразвивающейся беременностью / В.И.Димитрова, Н.В.Багижева, М.А.Союнов // Вестн. Рос. ун-та дружбы народов. — 2005. — №4. — С. 178–183.
3. Сидельникова, В.М. Привычная потеря беременности. М: Триада-Х, 2005. — 201 с.
4. Фролова, О.Г. Организация первичной акушерско-гинекологической помощи в условиях реформирования здравоохранения / О.Г.Фролова, Е.И.Николаева, И.Н.Рябинкина // Акушерство и гинекология. — 2007. — № 3. — С. 12–14.
5. Reindollar, R. Contemporary issues for spontaneous abortion / R. Reindollar // Gynecol. Obstet. Clinic. — 2009. — Vol. 27. — P. 3.

RATIONAL THERAPIES THREATS SPONTANEOUS ABORTION

Kukharchyk Yu.V., Gutikova L.V., Kukharchyk I.V.
Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Summary. The article presents the methods of correction of the threat of spontaneous abortion in the I trimester based on the detection and subsequent correction of the imbalance of biogenic amines and their precursors in the blood plasma and serum progesterone. Obtain clinical and experimental data on the important role of tryptophan and serotonin in the genesis of early miscarriage. Using a method developed in the treatment of miscarriage threat contributes to the formation of the optimal paths metabolism of the means of preventing the progression of disease and pregnancy loss.

Keywords: miscarriage, tryptophan, serotonin, progesterone, succinic acid.

ВОЗМОЖНОСТИ РАННЕГО ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ГЕСТОЗА ПО МАРКЕРАМ КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕНАТАЛЬНОГО СКРИНИНГА ПЕРВОГО ТРИМЕСТРА БЕРЕМЕННОСТИ

Лемешевская Т.В., Прибушена О.В.

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

Резюме. Статья посвящена современным возможностям прогнозирования гестоза по анамнестическим и биохимическим маркерам, доплерометрии (ДПМ) маточных артерий, выполненных в рамках программы популяционного комбинированного скрининга первого триместра беременности на выявление хромосомных болезней и врожденных пороков развития (ВПР). В материалах представлены критерии нормы углеродзависимых индексов в первом триместре при неосложненной беременности. Определены основные трофобластические белки при гестозе и при неосложненной беременности. Представлены результаты расчета пациент-специфического риска развития раннего и позднего гестоза, позволяющие уже в первом триместре выделять женщин группы высокого риска по развитию данного осложнения беременности для проведения превентивных мероприятий.

Ключевые слова. Скрининг первого триместра; гестоз; доплерометрия маточных артерий; артериальное давление; маркер.

Введение. По данным Всемирной организации здравоохранения (2005), гестоз осложняет до 2–8% беременностей и вносит существенный вклад в структуру материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Одной из причин этого состояния является ослабление инвазии трофобласта. Именно поэтому выдвинута гипотеза о возможности прогнозирования гестоза в 11–13 недель. Вследствие аномальной плацентации и нарушения перфузии в плаценте высвобождаются факторы, вызывающие распространенную эндотелиальную дисфункцию, приводящую к полиорганной недостаточности. Предполагается, что высокий риск развития гестоза наблюдается при снижении концентрации ассоциированного с беременностью плазменного белка А (РАРР-А) и плацентарного инсулиноподобного фактора роста (PIGF) в первом триместре, что коррелирует с увеличением среднего артериального давления (АД) и индекса пульсативности (IP) в маточных артериях. Сочетание данных анамнеза, среднего АД, IP маточных артерий, PIGF и PAPP-A позволяет прогнозировать развитие раннего и позднего гестоза с чувствительностью 93,1% и 35,7% соответственно при частоте ложноположительных результатов (ЛПР) 5% [1]. А назначение беременным превентивной терапии дезагрегантами, особенно низкими дозами ацетилсалициловой кислоты, может предотвратить или отсрочить развитие гестоза и, тем самым, улучшить исход беременности [1].

Цель. Оценить возможность прогнозирования гестоза по анамнестическим, биохимическим маркерам, величине среднего АД, ДПМ маточных артерий, которые изучены в рамках программы популяционного комбинированного скрининга первого триместра беременности на выявление хромосомных болезней и ВПР плода. Стандартизировать технику измерения ДПМ маточных артерий, выявить критерии нормы основных углеродзависимых индексов, а также биохимического маркера PIGF в первом триместре беременности.

Материал и методы. Группу исследования составили 518 пациенток с одноплодной беременностью, наступившей спонтанно без применения вспомога-

тельных репродуктивных технологий и индукторов овуляции. Из исследования исключены 7 случаев: прерывание беременности по медико-генетическим показаниям в 21 неделю ($n=1$), самопроизвольный выкидыш позднего срока (16–22 недели) ($n=4$), антенатальная гибель плода в сроке гестации 38 недель ($n=1$), ВПС плода ($n=1$). Отбор пациенток в группу гестоза проводился согласно международной классификации болезней 10 пересмотра (код O11, O14–O15), что соответствует рубрикам преэклампсия и эклампсия [3].

Все ультразвуковые измерения выполнены в ходе рутинного ультразвукового обследования беременных, проводимого в Республиканском научно-практическом центре «Мать и дитя» в рамках программы комбинированного скрининга первого триместра на хромосомные болезни и ВПР согласно приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 83 от 30.01.2012 «О совершенствовании организации проведения пренатальных ультразвуковых исследований по выявлению пороков развития и хромосомной патологии у плода в Республике Беларусь» на аппарате Medison Accuvix V10 с использованием трансабдоминального конвексного датчика (5 МГц) в период с октября 2011 по октябрь 2012 года. Использовался импульсный доплеровский режим с контрольным объемом 2 мм, который позволяет исследовать всю ширину сосуда, угол инsonации менее 30° , скорость кровотока более 60 см/с. Срок беременности на момент осмотра составил 10^{+5} – 13^{+6} недель при численном значении копчиково-теменного размера (КТР) от 38 до 80 мм. Оценены толщина воротникового пространства (ТВП, NT), наличие носовой кости, анатомические особенности плода, положение хориона, анатомическое расположение матки, наличие объемных образований в малом тазу. ДПП в маточных артериях выполнена с четким соблюдением протокола, предложенного The Fetal Medicine Foundation (2002) [4]. Оценены следующие показатели: пиковая систолическая скорость (PSV), систолодиастолическое отношение (S/D), индекс резистентности (IR) и IP.

Измерения АД проведены после ультразвукового исследования (УЗИ) согласно рекомендациям SOGC [5] с уровнем достоверности и доказательности В-2а (систематический обзор когортных исследований) осциллометрическим методом при помощи электронных откалиброванных тонометров (Omron M2 Basic — Omron Healthcare, Япония и Beurer BM 20 — Beurer GmbH, Германия). Для изучения артериального давления рассчитано среднее АД.

Биохимические исследования проведены на приборе Victor 3 (Perkin Elmer) с использованием диагностических наборов той же фирмы. Уровень маркеров (PAPP-A, free β -hCG — свободная β -субъединица хорионического гонадотропина человека AFP — α -фетопротеин, PIGF) определен в сыворотке крови беременных женщин в тот же день, когда и выполняли ультразвуковое исследование. Уровень PIGF определен для 433 пациенток из группы исследования. Полученные значения концентрации белков, NT и среднего АД конвертированы в MoM (multiples of median) — относительную величину, полученную в результате деления измеренной величины маркера на медиану для данного срока беременности.

Пациент-специфический риск развития гестоза рассчитан с помощью электронного калькулятора, предложенного The Fetal Medicine Foundation (2011) с учетом следующих показателей: возраст пациентки; масса тела; рост; расовая принадлежность; метод зачатия; ранее существовавшие сахарный диабет I типа, хроническая гипертензия, системная красная волчанка; курение во время беременности;отягощенный семейный анамнез гестоза; акушерский анамнез; значе-

ния КТР, IP маточных артерий, среднего АД, PAPP_A, PlGF. В зависимости от абсолютного значения риска женщины были отнесены к группе высокого или низкого риска по сравнению с установленным в программе пороговым уровнем (cut off). Cut off выбирался таким образом, чтобы обеспечить максимальное выявление акушерской патологии при минимальном числе ложноположительных результатов [6].

Данные об исходе беременности получены путем анкетирования пациенток после родов. Соответствие степени тяжести гестоза классификации МКБ-10 оценили по первичной медицинской документации (форма N 113/у «Обменная карта», форма N 096/у «История родов»). В зависимости от гестационного срока родоразрешения группа гестоза разделена на ранний гестоз (развивается до 34 недель и требует родоразрешения до 37 недель) и поздний гестоз (роды \geq 37 недель). Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием программы Statistica 10.

Результаты исследования и их обсуждение. Из 511 случаев одноплодной беременности 27 (5,28%) — осложнились развитием гестоза, что согласуется с данными ВОЗ (2–8% беременных) [7] и популяционными данными по Республике Беларусь [8]. Причем ранний гестоз произошел в 5 случаях (18,52% или 0,98% от всей группы исследования) и поздний гестоз — в 22 случаях (81,48%). Остальные 484 случая (94,72%) не были осложнены гестозом.

Сравнительная характеристика среднего возраста, антропометрических и анамнестических данных в группах исследования представлена в таблице 1.

Таблица 1 — Сравнительная характеристика среднего возраста, антропометрических и анамнестических данных в группах исследования

Показатель	Неосложненная беременность (n=484)	Ранний гестоз (n=5)	Поздний гестоз (n=22)
Возраст, Ме (25%-75%)	27,0 (24,0–31,0)	33,0 (27,0–36,0)	29,5 (23,0–31,0)
Масса тела, Ме (25%-75%)	60,0 (55,0–68,0)	60,0 (60,0–66,0)	72,0 (60,0–83,0)*
ИМТ, Ме (25%-75%)	21,6 (19,9–24,2)	23,4 (22,7–23,4)	25,7 (21,5–30,0)*
Прибавка массы тела за беременность, Ме (25%-75%)	13,0 (11,0–16,0)	12,0 (12,0–17,0)	15,0 (11,0–17,0)
Паритет:			
нерожавшие, %, n	54,8 (265)	60,0 (3)	54,5 (12)
рожавшие с гестозом в анамнезе, %, n	43,2 (209)	20,0 (1)	22,7 (5)
рожавшие без гестозом в анамнезе, %, n	0,8 (4)	20,0 (1)	18,2 (4)
Семейный анамнез гестоза, %, n	0	40,0 (2)	0
Курение, %, n	6,8 (33)	0	18,2 (4)
ХАГ, %, n	0,4 (2)	20,0 (1)	4,5 (1)
СД I тип, %, n	0,2 (1)	20,0 (1)	0
АФС, %, n	1,4 (7)	0	4,5 (1)

Примечание: * – $p < 0,05$

Как видно из таблицы 1, пациентки групп сравнения сопоставимы по возрасту. Медиана индекса массы тела (ИМТ) составила 25,7 (21,5–30,0) в группе гесто-

за и 21,6 (19,9–24,2) в группе без гестоза. Таким образом, ИМТ оказался достоверно выше у пациенток с развившимся гестозом ($z=3,4$, $p=0,0006$), однако он не превышал нормальных значений. В подавляющем большинстве случаев женщины с ранним и поздним гестозом нерожавшие (60,0% и 54,5% соответственно). При сравнении групп раннего и позднего гестоза статистически значимых различий не выявлено.

Для изучения АД рассчитана медиана среднего АД в группе неосложненной беременности ($n=401$), которая составила 95,5 (91,25–99,75). А также с помощью электронных калькуляторов, предложенных The Fetal Medicine Foundation, рассчитана медиана среднего АД в МоМ: 1,01 (0,97–1,06). Значение данного показателя согласуется с современными литературными данными и достоверно не отличается в группах гестоза ($p>0,05$) [9].

Для оценки возможности прогнозирования гестоза на основе комбинированного пренатального скрининга первого триместра беременности в исследуемых группах выполнена ДПП маточных артерий, а также с помощью электронных калькуляторов, предложенных The Fetal Medicine Foundation, рассчитан IP в МоМ. Результаты ультразвукового исследования и ДПП маточных артерий представлены в таблице 2. Сравнимые группы сопоставимы по сроку гестации, КТР, ТВП.

Таблица 2 — Результаты ультразвукового скрининга 1 триместра и ДПП маточных артерий в группах исследования

Показатель	Неосложненная беременность (n=476)	Ранний гестоз (n=5)	Поздний гестоз (n=22)
Срок гестации, Ме (25–75%)	12,20 (11,60–12,40)	12,40 (12,40–13,10)	12,00 (11,30–12,20)
КТР, Ме (25–75%)	56,10 (51,10–61,10)	61,70 (60,20–68,00)	52,70 (45,70–61,10)
ТВП, Ме (25–75%)	0,90 (0,70–1,00)	1,00 (0,90–1,00)	0,80 (0,70–1,10)
PSV, Ме (25–75%)	91,79 (80,00–104,41)	88,00 (73,24–93,24)	87,36 (76,68–92,95)
S/D, Ме (25–75%)	3,73 (3,33–4,18)	4,22 (3,64–4,40)	3,68 (3,17–4,03)
IR, Ме (25–75%)	0,73 (0,70–0,76)	0,76 (0,73–0,77)	0,73 (0,67–0,74)
IP, Ме (25–75%)	1,71 (1,51–1,93)	1,79 (1,78–1,94)	1,64 (1,46–1,88)
IP (МоМ), Ме (25–75%)	1,04 (0,95–1,16)	1,14 (1,06–1,21)	1,02 (0,90–1,12)

Определена медиана основного ультразвукового маркера, IP, которая составила 1,71 (1,51–1,93), IP (МоМ) – 1,04 (0,95–1,16), что согласуется с современными литературными данными и достоверно не отличается в группах гестоза ($p>0,05$) [9].

В рамках скрининга первого триместра оценили следующие биохимические маркеры: PAPP-A, free β -hCG, α -FP, PIGF (таблица 3). При обработке результатов статистически значимых различий между группами раннего, позднего гестоза и неосложненной беременности не установлено ($p>0,05$).

Таблица 3 — Результаты биохимического скрининга первого триместра беременности в группах исследования

Маркеры	Неосложненная беременность (n=434)	Ранний гестоз (n=5)	Поздний гестоз (n=22)
PAPP-A, Me (25–75%)	0,87 (0,58–1,21)	0,65 (0,49–1,02)	0,70 (0,54–1,04)
free β -hCG, Me (25–75%)	0,97 (0,68–1,46)	1,09 (0,82–1,67)	0,75 (0,59–1,28)
α -FP, Me (25–75%)	0,89 (0,65–1,17)	0,93 (0,69–1,01)	0,78 (0,59–1,29)
PIGF, Me (25–75%)	1,03 (0,67–1,59)	1,00 (0,99–1,02)	0,75 (0,42–1,70)

Проведен расчет риска развития гестоза в группе исследования (n=269). По его итогам, учитывая значение порогового уровня 1:100, 18 пациенток попали в группу высокого риска по развитию раннего гестоза (риск реализован в 2 случаях). Чувствительность скрининга прогнозирования раннего гестоза составила 50% при частоте ЛППР — 5,95%. В группу высокого риска по развитию позднего гестоза (cut off 1:20) вошли 61 женщина, при этом риск оправдался в 9 случаях. Чувствительность скрининга прогнозирования позднего гестоза составила 64,29% при частоте ЛППР — 19,33%. Для повышения чувствительности теста в целях предотвращения случаев пропуска заболевания за величину cut off можно принять значение 1:40 (чувствительность составила 71,42% при частоте ЛППР — 39,78%) или 1:50 (чувствительность — 92,86% при частоте ЛППР — 48,13%). Однако при попытке достичь максимальной чувствительности теста наблюдается высокая частота ЛППР, то есть большое количество лиц с ЛППР теста будет подвергаться дальнейшим диагностическим манипуляциям, что приведет к необоснованным материальным расходам.

Таким образом, по результатам скрининга, беременным с высоким риском развития раннего гестоза (>1:100) и позднего гестоза (>1:20) необходимо рекомендовать динамическое наблюдение у врача-акушера-гинеколога с проведением превентивных профилактических мероприятий.

Выводы

1. Медиана возраста беременных, у которых развился гестоз, составила 29,5 (23,0–31,0), в группе без гестоза — 27,0 (24,0–31,0). Медиана ИМТ составила 25,7 (21,5–30,0) и 21,6 (19,9–24,2) соответственно. Таким образом, ИМТ оказался выше у пациенток с развившимся гестозом, однако он не превышал нормальных значений.

2. Медиана среднего АД и среднего АД (MoM) в группе неосложненной беременности составила 95,5 (91,25–99,75) и 1,01 (0,97–1,06) соответственно.

3. Показатели ДПМ маточных артерий в 11–13 недель в группе неосложненной беременности составили: S/D — 3,73 (3,33–4,18), IR — 0,73 (0,70–0,76), IP — 1,71 (1,51–1,93), IP (MoM) — 1,04 (0,95–1,16).

4. Определена медиана одного из основных трофобластических белков в группе неосложненной беременности: PIGF — 1,03 (0,67–1,59).

5. Рутинный скрининг I триместра беременности для выявления хромосомных заболеваний может быть использован для прогнозирования поздних акушерских осложнений, таких как гестоз.

Литература

1. Poon, L.C. et al. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy // Hypertension. — 2009. — V. 53. — I. 5. — P. 812–818.
2. Askie, L.M et al. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data // Lancet. — 2007. — V. 26. — P. 369 (9575): 1791–8.
3. www.mkb-10.com.
4. www.fetalmedicine.com.
5. Diagnosis, Evaluation, and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy, SOGC Clinical Practice Guideline, №. 206 March 2008.
6. Современные алгоритмы пренатальной диагностики наследственных болезней: методические рекомендации / В.С. Баранов, Т.В. Кузнецова, Т.Э. Иващенко [и др.]; под ред. В.С. Баранова, Э.К. Айламазяна. — СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. — 80 с.: ил. — (Серия Ex libris «Журнал акушерства и женских болезней»).
7. Гипертензивные нарушения при беременности: Доклад Исследовательской группы ВОЗ. — Женева: ВОЗ, 1989. — 121 с.
8. Диагностика, профилактика и лечение гестозов: Метод. рекомендации / О.Н. Харкевич, И.И. Канус, А.Н. Буянова, Ю.К. Малевич. — Мн.: БГУ, 2001. — 32 с.
9. Akolekar R. et al. Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11–13 weeks. // Prenat Diagn. — 2011. — I. 31(1). — P. 66–74.

PREDICTION OF PRE-ECLAMPSIA IN THE FIRST TRIMESTER BY MATERNAL FACTORS, ULTRASOUND AND BIOCHEMICAL MARKERS

Lemeshevskaya T.V., Pribushenya O.V.

The Republican Scientific and Practical Centre «Mother and Child», Minsk, Belarus

Summary. The article is devoted to modern capabilities for predicting preeclampsia by maternal factors and biochemical markers, uterine artery Doppler performed in the framework of the population combined first trimester screening to detect chromosomal diseases and congenital malformations. The presented materials of particular measurement technique uterine artery Doppler and criteria standards of major index in the first trimester of uncomplicated singleton pregnancy — pulsatility index. The main trophoblastic proteins in preeclampsia and in uncomplicated pregnancy are detected. The results of the calculation of patient-specific risk of early and late preeclampsia, allowing in the first trimester to allocate women at high risk of developing this complication of pregnancy to take preventative measures are presented.

Key words: first-trimester screening; pre-eclampsia; uterine artery Doppler; mean arterial pressure; marker.

СОСТОЯНИЕ ДЫХАТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ МИТОХОНДРИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА В УСЛОВИЯХ ХИРУРГИЧЕСКОЙ МЕНОПАУЗЫ

Милош Т.С., Максимович Н.Е., Дремза И.К.

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

Резюме. В экспериментах на 30 белых беспородных крысах с субтотальной ишемией головного мозга в условиях тотальной овариэктомии установлено нарушение респираторной функции митохондрий головного мозга крыс при ис-

пользовании субстратов дыхания: сукцината и малат/L-глутамата, на основании изменений параметров потребления кислорода митохондриями.

Ключевые слова: овариэктомия, головной мозг, дыхание, митохондрии.

Введение. Не вызывают сомнения сведения, что в постменопаузе функция яичников угасает, развивается дефицит эстрогенов, приводя к летальному исходу от ишемической болезни сердца или инсульта у каждой второй женщины, у 50% женщин в менопаузе имеется артериальная гипертензия. Особенно выражены данные изменения при хирургической менопаузе [1]. Тотальная овариэктомия (ТО) приводит к тяжелым климактерическим расстройствам: нарушению углеводного и липидного обменов, эндотелиальной дисфункции, изменению метаболизма костной ткани, ухудшению реологических свойств крови. Кроме того, эстрогены обладают эндотелиопротекторным эффектом. Все это свидетельствует о необходимости восстановления имеющегося в организме дефицита женских половых гормонов другими способами, что позволит удлинить период максимальной физической активности, а также психической и социальной полноценности.

Цель исследований — изучить состояние респираторной активности митохондрий мозга крыс в условиях тотальной овариэктомии.

Материалы и методы исследования. Крысы-самки в количестве 30 массой 200–250 г, находившиеся на стандартном рационе вивария, в соответствии с нормами содержания лабораторных животных и предварительно адаптировались к условиям проведения эксперимента, были разделены на 4 группы: контрольную группу (n=8) составили интактные ложнооперированные крысы. Животным 1-й опытной группы (n=8) выполнена двухсторонняя овариэктомия (ДО), крысам 2-й опытной группы (n=6) смоделирована субтотальная ишемия головного мозга (СИГМ) в течение 3 суток, животным 3-й опытной группы (n=8) после ТО произведена СИГМ на протяжении 3 суток. При выполнении экспериментов руководствовались принципами гуманного отношения к животным.

Моделирование СИГМ у крыс осуществляли перевязыванием левой общей сонной артерии в течение 3-х суток с помощью хлопчатобумажных нитей в двух местах открытым хирургическим способом [2]. Перед накладыванием лигатур артерию выделяли от окружающей соединительной ткани и нерва, затем рану ушивали. Кровь забирали путем катетеризации общей сонной артерии с добавлением гепарина (20 ЕД/мл). Выполнение ТО, СИГМ в течение 3-х суток, взятие крови и декапитацию для исследований осуществляли в условиях наркоза (внутримышечно тиопентал натрия, 60 мг/кг).

Изучение респираторной функции митохондрий проводили на изолированных митохондриях головного мозга. Для этого головной мозг крысы после ее декапитации быстро извлекали из черепной коробки на холоду (0–4⁰С), осушали фильтровальной бумагой, взвешивали и помещали в ледяную среду выделения (0,32 М сахарозы, 10 мМ Трис-НCl, 1 мМ ЭДТА, pH 7,4, объем 50 мл), затем немедленно гомогенизировали (при 0⁰С) в среде выделения (в соотношении 1:10), используя гомогенизатор Поттера-Эвельгейма с тefлоновым пестиком, согласно модифицированному классическому методу Lai и Clark (1974) [3].

Выделенные митохондрии ресуспендировали в среде выделения (концентрация белка 35–40 мг/мл) и хранили на льду в короткой пробирке. Инкубационная среда для дыхания митохондрий включала 0,17 М сахарозу, 40 мМ KCl, 20 мМ Трис-НCl, 5 мМ KН₂РO₄, 8 мМ KНCO₃, 0,5 мМ ЭДТА, pH 7,4. Скорость митохондриального дыхания регистрировали полярографически [4], используя плати-

ново-серебряный электрод Кларка, встроенный в термостатируемую герметическую ячейку объемом 1,75 мл, при 26,5 °С.

Регистрация изменений напряжения кислорода (pO_2) в суспензии митохондрий осуществлялась с помощью электронного потенциометра КСП-4. Калибровку электрода Кларка проводили путем последовательного продувания через ячейку воздуха (pO_2 воздуха) и газообразного азота ($pO_2=0$ мм рт.ст.). Суспензию митохондрий вносили в ячейку со средней инкубации (0,125 М сахараза, 0,02 М Три-НС1, 0,05 КС1, 0,02 М KH_2PO_4 , 0,0005 М $MgSO_4$, 0,001 М ЭДТА, pH 7,5) в количестве, обеспечивающем конечную концентрацию белка 1 мг/мл. Активацию дыхания митохондрий осуществляли введением субстратов (сукцинат — 5 mM или L-малат/L-глутамат — 2/5 mM, соответственно) и АДФ (200 μ M) через специальные каналы, исключая контакт содержимого ячейки с атмосферным кислородом. По полученным полярограммам рассчитывали скорость дыхания митохондрий в различных метаболических состояниях: V_1 — скорость эндогенного (базального) дыхания, V_2 — скорость субстрат-зависимого дыхания, V_3 — скорость дыхания, сопряженного с фосфорилированием (после внесения АДФ), V_4 — скорость дыхания после расходования внесенного АДФ. Определяли показатели, характеризующие сопряжение процессов окисления и фосфорилирования в митохондриях: коэффициент акцепторного контроля ($AK=V_3/V_2$), коэффициент дыхательного контроля ($DK=V_3/V_4$) и коэффициент фосфорилирования АДФ/О. Скорости дыхания митохондрий в различных метаболических состояниях выражали в нанogramм-атомах кислорода, потребляемого за 1 минуту в расчете на 1 мг белка митохондрий.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программы «Statistica 6,0» [5]. После проверки данных на нормальность распределения по критерию Шапиро-Уилка рассчитывали медиану, межквартильный интервал (25-й и 75-й процентиля). Различия между группами устанавливали с помощью критериев Краскела-Уоллиса и Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты исследования и обсуждение. В группе животных, подвергнутых ДО, наблюдалось значительное снижение большинства параметров дыхания митохондрий относительно показателей группы ложнооперированных крыс (таблица 1). При внесении в качестве субстрата дыхания сукцината, отмечено снижение скорости базального дыхания (V_1) на 10,6% ($n=8$, $p<0,05$), составив 12,7(12,4; 12,9) нг ат O_2 /мин/мг/белка, в то время как в контроле значение этого показателя равнялось 14,2(13,8; 14,7) нг ат. O_2 /мин/мг/белка ($n=8$); скорости субстрат-зависимого дыхания (V_2) — на 20,6% ($n=8$, $p<0,001$), составив 22,3 (22,2; 22,4) нг ат. O_2 /мин/мг/белка, у интактных животных 28,1(25,8; 30,9) нг ат. O_2 /мин/мг/белка ($n=8$); скорости дыхания в условиях потребления экзогенного АДФ (V_4) — на 33,7% ($n=8$, $p<0,001$), равняясь, 16,5 (16,3; 16,8) нг ат. O_2 /мин/мг/белка, у ложнооперированных 24,9 (22,9; 25,5) нг ат. O_2 /мин/мг/белка ($n=8$); коэффициента фосфорилирования — на 15,1% ($n=8$, $p<0,05$), составив 1,35 (1,19; 1,4) нг ат. O_2 /мин/мг/белка, в то время как у интактных 1,59 (1,56; 1,63) нг ат. O_2 /мин/мг/белка ($n=8$). Не было отмечено изменений скорости АДФ-стимулированного дыхания (V_3) и коэффициентов акцепторного (V_3/V_2) и дыхательного контроля (V_3/V_4) ($p>0,05$).

Таблица 1 — Изменение параметров потребления кислорода митохондриями головного мозга у крыс в условиях тотальной овариэктомии (ТО) и субтотальной ишемии головного мозга (СИГМ)

Показатели	Субстрат/ Единицы	Группы животных			
		Контроль (n=8)	ТО (n=8)	СИГМ (n=6)	ТО+СИГМ (n=8)
V ₁ (нг ат. O ₂ /мин/мг /белка)	сукцинат	14,2 (13,8; 14,7)	12,7 (12,4; 12,9)*	13,7 (13,9; 14,3)	7,2 (6,0; 12,9)** ^α
	малат/ глутамат	17,1 (14,8; 17,3)	14,8 (14,7; 14,9)	14,9 (14,9; 18,3)*	8,8 (7,2; 10,9)** ^β
V ₂ (нг ат. O ₂ /мин/мг /белка)	сукцинат	28,1 (25,8; 30,9)	22,3 (22,2; 22,4)**	20,7 (17,6; 23,6)**	13,2 (9,8; 18,2)** ^α
	малат/ глутамат	27,7 (24,1; 29,6)	19,9 (19,7; 20,0)**	27,1 (22,6; 31,2) ^β	21,7 (16,8; 24,3)* ^α
V ₃ (нг ат. O ₂ /мин/мг /белка)	сукцинат	38,0 (33,0; 47,6)	34,1 (34,0; 34,3)	33,7 (26,7; 36,2)**	28,9 (20,7; 30,5)** ^α
	малат/ глутамат	43,6 (30,4; 52,8)	29,3 (29,7; 29,9)*	40,8 (37,4; 57,0) ^β	32,7 (31,5; 35,8)* ^α
V ₄ (нг ат. O ₂ /мин/мг /белка)	сукцинат	24,9 (22,9; 25,5)	16,5 (16,3; 16,8)**	18,3 (16,3; 21,9)*	17,0 (16,3; 18,6)
	малат/ глутамат	19,0 (18,6; 21,1)	12,7 (12,3; 12,9)**	17,7 (12,2; 19,0) ^β	12,3 (11,8; 13,6)*
АК(нг ат. O ₂ /мин/мг /белка)	сукцинат	1,35 (1,28; 1,53)	1,25 (1,29; 1,33)	1,3 (1,27; 1,51)	1,15 (1,07; 1,15)
	малат/ глутамат	1,53 (1,26; 1,79)	1,27 (1,24; 1,59)	1,42 (1,15; 1,64)	1,38 (1,05; 1,61)
ДК(нг ат. O ₂ /мин/мг /белка)	сукцинат	1,68 (1,33; 2,02)	1,62 (1,53; 1,82)	1,67 (1,46; 1,84)	1,27 (1,17; 1,3)
	малат/ глутамат	2,33 (2,31; 2,34)	2,1 (1,6; 2,6)	2,2 (2,1; 2,4)	2,15 (2,9; 2,2)
АДФ/О (нг ат. O ₂ /мин/мг /белка)	сукцинат	1,59 (1,56; 1,63)	1,35 (1,19; 1,4)*	1,43 (1,43; 1,63)	1,37 (1,3; 1,44)
	малат/ глутамат	1,7 (1,5; 2,01)	1,63 (1,6; 1,66)	1,62 (1,17; 1,73)	1,58 (1,57; 1,69)

Примечания:

- 1 — Данные представлены в виде медианы Me (25-й; 75-й процентиля).
- 2 — * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,001$ — различия статистически значимы между показателями контрольной и опытных групп.
- 3 — ^β — $p < 0,05$, ^{##} — $p < 0,001$ — различия статистически значимы между показателями 1-й и другими опытных групп.
- 4 ^α — $p < 0,05$ — различия статистически значимы между показателями 2-й и другими опытных групп.
- 5 — ^ψ — $p < 0,05$ — различия статистически значимы между показателями 3-й и 4-й опытными группами.
- 6 — V₁ — скорость эндогенного (базального) дыхания.
- 7 — V₂ — скорость субстрат-зависимого дыхания.
- 8 — V₃ — скорость дыхания, сопряженного с фосфорилированием.
- 9 — V₄ — скорость дыхания после расходования внесенного АДФ.
- 10 — АК — коэффициент аццепторного контроля.
- 11 — ДК — коэффициент дыхательного контроля.
- 12 — АДФ/О — коэффициент фосфорилирования.

Аналогичные закономерности в изменении параметров респираторной активности наблюдались у крыс 1-й опытной группы в случае использования в качестве НАД-зависимых субстратов смеси малат/глутамат: V_2 снизилась на 28,2% ($n=8$, $p<0,001$), равняясь 19,9 (19,7; 20,0), V_3 — на 32,8% ($n=8$, $p<0,05$), составив 29,3 (29,7; 29,9), V_4 — на 33,2% ($n=8$, $p<0,001$), равняясь 12,7 (12,3; 12,9). Изменений V_1 , коэффициентов V_3/V_2 , V_3/V_4 и АДФ/О относительно группы контрольных крыс не было установлено ($p>0,05$).

У животных с СИГМ в ходе внесения в качестве субстрата дыхания сукцината, наблюдалось значительное снижение V_2 , V_3 и V_4 на 19,2%, 11,3% и 26,5% составив 20,7(17,6; 23,6) нг ат. O_2 /мин/мг/белка ($n=6$, $p<0,001$), 33,7(26,7; 36,2) нг ат. O_2 /мин/мг/белка ($n=6$, $p<0,001$) и 18,3 (16,3; 21,9) нг ат. O_2 /мин/мг/белка ($n=6$, $p<0,05$), соответственно, чем у контрольных самок, хотя не выявлено достоверных различий ($p>0,05$) относительно овариэктомированных крыс и животных 3-й опытной группы. У данных самок не установлено изменений V_1 ($p>0,05$), коэффициентов V_3/V_2 ($p>0,05$), V_3/V_4 ($p>0,05$) и коэффициента АДФ/О ($p>0,05$).

В группе крыс с СИГМ при внесении в качестве субстрата дыхания малат/глутамата регистрировали похожие с 1-й опытной группой изменения параметров респираторной активности митохондрий головного мозга: снижение V_1 на 12,9%, составив 14,9 (14,9; 18,3) нг ат. O_2 /мин/мг/белка ($n=6$, $p<0,05$), чем у контрольной группы, не отмечено изменений ($p>0,05$) по сравнению с животными на фоне ТО и крысами 3-й опытной группы. У этих самок обнаружено снижение V_2 , V_3 и V_4 на 36,2%, 39,2% и 39,4%, равняясь 27,1 (22,6; 31,2) нг ат. O_2 /мин/мг/белка ($n=6$, $p<0,05$), 40,8 (37,4; 57,0) нг ат. O_2 /мин/мг/белка ($n=6$, $p<0,001$) и 17,7(12,2; 19,0) нг ат. O_2 /мин/мг/белка ($n=6$, $p<0,05$), соответственно, относительно овариэктомированных крыс, что было несколько больше ($p>0,05$), чем у животных 3-й опытной группы и не наблюдалось изменений в сравнении с ложнооперированной группой ($p > 0,05$). У данных самок не отмечено изменений коэффициентов, отражающих сопряжение процессов окисления и фосфорилирования V_3/V_2 и V_3/V_4 , наряду с АДФ/О ($p>0,05$).

В группе овариэктомированных крыс наряду с СИГМ на протяжении 3 суток при внесении в качестве НАД-зависимого субстрата дыхания сукцината наблюдалось снижение V_1 на 49,3% ($n=8$, $p<0,001$), составив 7,2(6,0; 12,9) нг ат. O_2 /мин/мг/белка, чем у интактной группы и на 47,4% по сравнению животными на фоне церебральной ишемии головного мозга ($p<0,05$), в то время как достоверных различий по сравнению с 1-й опытной группой выявлено не было ($p>0,05$). У этих крыс установлено снижение V_2 на 53%, равняясь 13,2 (9,8; 18,2) нг ат. O_2 /мин/мг/белка ($n=8$) и на 23,9% V_3 — 28,9 (20,7; 30,5) нг ат. O_2 /мин/мг/белка ($n=8$) относительно интактных ($p<0,05$), чем у овариэктомированных ($p<0,05$) в 1,7 и 1,2 раза, соответственно, и животных 2-й опытной группы ($p<0,05$) на 36,2% и 14,2%, соответственно. У данных крыс не выявлено достоверных различий V_4 ($p>0,05$), коэффициентов V_3/V_2 ($p>0,05$), V_3/V_4 ($p>0,05$) и коэффициента АДФ/О ($p>0,05$).

У животных 3-й опытной группы при внесении в качестве субстрата дыхания малат/глутамата регистрировали снижение V_1 на 48,5%, составив 8,8(7,2; 10,9) нг ат. O_2 /мин/мг/белка ($n=8$, $p<0,001$), чем у контрольных животных и 1,7 раза ($p<0,05$), относительно крыс на фоне ТО, однако выявлялась тенденция к снижению ($p>0,05$) по сравнению с крысами 2-й опытной группы. Кроме того, у этих животных отмечено снижение V_2 и V_3 , равняясь 21,7 (16,8; 24,3) нг ат. O_2

/мин/мг/белка (n=8) и 32,7 (31,5; 35,8) нг ат. O₂/мин/мг/белка (n=8) на 21,7% и 25%, соответственно, относительно интактных (p<0,05), в сравнении с крысами 2-й опытной групп (p<0,05) поровну в 1,2 раза, при этом не изменялась в сравнении с овариэктомированными. При этом, выявлено снижение V₄ на 35,3% только по сравнению с контрольной (p<0,05) группой крыс. У данных животных не регистрировалось изменений коэффициентов, отражающих сопряжение процессов окисления и фосфорилирования V₃/V₂ и V₃/V₄, наряду с АДФ/О (p>0,05).

Нами показано нарушение респираторной функции митохондрий головного мозга крыс при использовании субстратов дыхания (сукцината и малат/L-глутамата), на основании изменений параметров потребления кислорода митохондриями. При ишемии головного мозга в течение 3–суток на фоне эстрогенного дефицита развиваются значимые нарушения тканевого дыхания, проявляющиеся в уменьшении активности кислородзависимых механизмов и компенсаторной активации анаэробных механизмов энергообразования. Недостаток кислорода вызывает снижение окисления НАДН, торможение цикла Кребса и накопление глутамата, в результате происходит повышение активности глутамат-кальциевого каскада — глутаматной эксайтотоксичности, являющегося одним из центральных патогенетических механизмов ишемического повреждения головного мозга.

Закключение. Таким образом, в ходе наблюдений выявлено, что возникающий недостаток эстрогенов, обусловленный тотальной овариэктомией, вызывает угнетение аэробной респираторной активности головного мозга крыс и разобщение процессов окисления и фосфорилирования в митохондриях.

Литература

1. Аккер, Л.В. Хирургическая менопауза / Л.В. Аккер // Барнаул. — 2004. — С. 19–37.
2. Hossman, K.A. Experimental models for the investigation of brain ischemia / K.A. Hossman // Cardiovascular Resarch. — 1998. — Vol. 39. — P. 106–120.
3. Lai, J.C.K. Preparation of synaptic and nonsynaptic mitochondria from mammalian brain / J.C.K. Lai, J.B. Clark // Methods in Enzymology. — 1974. — Vol. 60. — P. 51–64.
4. Уильямс, Б. Методы практической биохимии /Б. Уильямс, К. Уилсон // Перевод с английского под редакцией акад. С. Е. Северина и А. Д. Виноградова издательство «МИР» Москва — 1978 — С. 235–244.
5. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа Сфера; — 2003. — 312 с.

CONDITION OF RESPIRATORY FUNCTION MITOXONDRIONS OF THE BRAIN IN THE CONDITIONS OF SURGICAL MENOPAUSE

Milosh T.S., Maksimovich N.Ye., Dremza I.K.
Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Summary. Experimental researches of dynamics of changes of respiratory function isolated mitochondrions at modelling of a subtotal ischemia of a brain within 3 days in the conditions of bilateral ovariectomy on white not purebred rats-females are executed by registration of parametres of consumption of oxygen mitochondrions (speed endogenum (basic) breath; speed a breath substratum-dependent; speed of the breath interfaced with fosforilation (after entering ADF); speed of breath after an expenditure brought ADF) and the indicators characterising interface of processes of oxidation and

fosforilation in mitoxondrions (factor akceptor the control; factor of the respiratory control; factor fosforilation ADF/O). As a result of the spent work considerable oppression of aerobic respiratory activity mitoxondrions a brain of rats and dissociation of processes of oxidation and fosforilation in mitoxondrions in the conditions of an ischemia of a brain against estrogen deficiency is established at use as stimulators of both substrata.

Key words: ovariectomy, a brain, breath, mitoxondrions

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЬНЯНОГО МАСЛА В КОРРИГИРОВАНИИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА И МОРФОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ МЕНОПАУЗЕ

Милош Т.С.

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

В ходе исследований на 40 белых беспородных крысах с субтотальной ишемией головного мозга в условиях двухсторонней овариэктомии установлены корригирующие свойства льняного масла в отношении показателей углеводного обмена и морфологических свойств эндотелия кровеносных сосудов.

Ключевые слова: овариэктомия, головной мозг, гипоксия, эндотелий.

Введение. Проблема роста сердечно-сосудистой патологии, возникающей вследствие индуцированной (хирургической) менопаузы по поводу гинекологических заболеваний, представляет собой актуальную проблему современного здравоохранения. В отличие от естественного механизма климактерия, характеризующегося постепенным снижением функциональной активности яичников с развитием дефицита эстрогенов и прогестерона, при тотальной овариэктомии (ТО) полностью выключается процесс стероидогенеза в половых гонадах за короткий промежуток времени. Развивающийся эстрогенный дефицит приводит к срыву защитно-приспособительных механизмов, росту сердечно-сосудистой патологии, повышению диастолического давления, увеличению риска гипертонической болезни у 50% женщин. Увеличивается частота атеросклероза, летальность от ишемической болезни сердца или инсульта наблюдается у каждой второй женщины [1]. В условиях возникшего гипогонадизма отмечается менопаузальный метаболический синдром с частотой от 5 до 20%, выявлен рост урогенитальных расстройств, дистрофических изменений кожи, частота остеопороза [2]. Вместе с тем, при возникновении недостатка половых гормонов страдает эндотелий сосудов. Предполагается, что его дисфункция может явиться причиной роста сосудистых расстройств, имеющих место у женщин в постклимактерический период. Известно, что в это время у женщин значительно увеличивается количество инфарктов миокарда и инсультов, патогенез которых связан с дисфункцией эндотелия.

Вместе с тем, у пациенток, перенесших овариэктомию в молодом возрасте, не разработана коррекция возникающего посткастрационного синдрома, исключая заместительную гормональную терапию. Поэтому необходимым является по-

иск альтернативных средств восстановления имеющегося в организме дефицита женских половых гормонов, что позволит удлинить период максимальной физической активности, а также психической и социальной полноценности.

Поэтому ключ к выяснению данного вопроса может быть найден путем применения льняного масла (ЛМ). Известно, что оно относится к пищевым продуктам и по биологической ценности занимает лидирующее место среди прочих растительных масел. Входящие в его состав витамины E, F, A и ненасыщенные кислоты (60% омега 3- α -линоленовая полиненасыщенная жирная кислота (ПНЖК), 20% омега 6-линоленовая кислота, 10% омега 9-олеиновая кислота и 10% других кислот), обеспечивают лечебное действие данного масла. Имеющаяся в составе ЛМ омега 3- α -линоленовая ПНЖК является незаменимой жирной кислотой, содержится в больших количествах в сое, морской рыбе и морских животных [3]. Ее недостаток в организме может приводить ко многим заболеваниям.

По имеющимся сведениям, омега-3-ПНЖК обладают гипополипидемическим эффектом, оказывают гипокоагуляционное, антиагрегантное, противовоспалительное, иммуномодулирующее [4], противоопухолевое действие. Выявлены положительные свойства омега-3-ПНЖК при ишемической болезни сердца, наряду с гипотензивным действием при гипертонической болезни [5].

Цель исследований — изучение состояния углеводного обмена и эндотелия кровеносных сосудов у овариэктомированных крыс в условиях субтотальной ишемии головного мозга и введения льняного масла.

Материалы и методы исследования. Исследования выполнены на 40 белых беспородных крысах массой 200–250 г, разделенных на 5 серий (контрольная и 4 опытные). Животные содержались в стандартных условиях, получали полноценный пищевой рацион в соответствии с нормами содержания лабораторных животных. Контролировались температурный, световой и шумовой режимы. В ходе выполнения экспериментов руководствовались принципами гуманного отношения к животным.

Крысы первой серии (n=8) — контроль, интактные ложнооперированные. Животным 1-й опытной серии (n=8) выполнена двухсторонняя овариэктомия (ДО). Крысам 2-й опытной серии (n=6) смоделирована субтотальная ишемия головного мозга (СИГМ) в течение 3 суток. Животным 3-й опытной серии (n=8) после ТО произведена СИГМ на протяжении 3 суток. Крысы 4-й опытной серии (n=10) после ДО и СИГМ в количестве 3 суток ежедневно получали внутрь (per os) 0,2 мл ЛМ в течение 1 месяца. При выполнении экспериментов руководствовались принципами гуманного отношения к животным.

Моделирование СИГМ у крыс осуществляли перевязыванием левой общей сонной артерии в течение 3-х суток с помощью хлопчатобумажных нитей в двух местах открытым хирургическим способом [6]. Перед накладыванием лигатур артерию выделяли от окружающей соединительной ткани и нерва, затем рану ушивали. Кровь забирали путем катетеризации общей сонной артерии с добавлением гепарина (20 ЕД/мл). Выполнение ТО, СИГМ в течение 3-х суток, взятие крови для исследований осуществляли в условиях наркоза (внутримышечно тиопентал натрия, 60 мг/кг).

Исследование концентрации лактата [7] и пирувата [8] осуществляли в крови крыс по образованию восстановленной или окисленной формы НАД спектрофотометрически при длине волны 340 нм на спектрофотометре «Specord UV-VIS».

Степень морфологического повреждения эндотелия кровеносных сосудов изучали по количеству десквамированных циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) в 100 μ л плазмы крови методом микроскопии [9].

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программы «Statistica 6,0» [10]. После проверки данных на нормальность распределения по критерию Шапиро-Уилка рассчитывали медиану, межквартильный интервал (25-й и 75-й процентиля). Различия между группами устанавливали с помощью критериев Краскела-Уоллиса и Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. В группе животных, подвергнутых ДО, наблюдалось значительное снижение большинства параметров углеводного обмена относительно показателей группы ложнооперированных крыс (таблица 1).

С помощью используемых ферментативных методов определены средние концентрации лактата в крови ложнооперированных животных — 5,6 (4,9; 6,4) мк моль/л ($n=8$). В ходе ТО выявлялась активация анаэробного гликолиза, о чем свидетельствовало повышение уровня лактата (почти в 1,7 раза, $p < 0,05$) в крови этих крыс, чем у интактных, хотя не установлено достоверных различий относительно 2-й и 3-й опытных групп. У крыс с СИГМ обнаружено снижение данного показателя в 1,6 раза ($p < 0,05$) только по сравнению с овариэктомированными самками.

Таблица 1 — Изменение концентрации лактата и пирувата у крыс в условиях двухсторонней овариэктомии (ТО), субтотальной ишемии головного мозга (СИГМ) и введения льняного масла (ЛМ)

Показатели	Единицы	Группы животных				
		Контроль (n=8)	ТО (n=8)	СИГМ (n=6)	ТО+СИГМ (n=8)	ТО+СИГМ +ЛМ (n=10)
Лактат	мк моль/л	5,6 (4,9; 6,4)	9,3 (7,4; 11,8)*	6,0 (4,5; 8,0)#	9,8 (7,7; 11,4)** ^а	6,5 (6,3; 7,6) ^{#п}
Пируват	мк моль/л	0,15 (0,13; 0,23)	0,4 (0,37; 0,41)	0,32 (0,16; 0,39)	0,41 (0,37; 0,45)	0,37 (0,3; 0,4)

Примечания:

1 — Данные представлены в виде медианы Ме (25-й; 75-й процентиля).

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

3 — # — $p < 0,05$, ## — $p < 0,001$ — различия статистически значимы между показателями 1-й и другими опытных групп.

4 ^а — $p < 0,05$ — различия статистически значимы между показателями 2-й и другими опытных групп.

5 — ^п — $p < 0,05$ — различия статистически значимы между показателями 3-й и 4-й опытными группами.

У животных 3-й опытной группы отмечено возрастание уровня лактата (почти в 1,8 раза, $p < 0,001$), чем у контрольных крыс, что составило 9,8 (7,7; 11,4) ($n=8$) и было больше (в 1,7 раза, $p < 0,05$), относительно животных с перевязыванием левой общей сонной артерии.

В ходе эксперимента установлено снижение скорости использования пирувата в цикле Кребса и активация превращения его в лактат, что косвенно подтверждает наличие тканевой гипоксии.

Подсчет количества ЦЭК у крыс на фоне ТО и СИГМ выявил наличие эндотелиальной дисфункции, сопровождавшейся интенсивной отслойкой эндотелия кровеносных сосудов. Количество ЦЭК в плазме крови крыс 1-й опытной группы составило $22,5 (21,0; 24,0) \times 10^4/\text{л}$ ($n=6$, $p<0,001$), что превышало уровень контрольной группы в 5 раз, равняясь $4,5 (2,5; 5,0) \times 10^4/\text{л}$ ($n=8$). У животных 2-й опытной группы количество ЦЭК составило $23,0 (18,0; 28,0) \times 10^4/\text{л}$ ($n=8$), что в 5,1 раза больше ($p<0,001$), чем у интактных и наблюдается тенденция к повышению ($p>0,05$) относительно крыс с ДО. У овариэктомированных животных с перевязыванием левой общей сонной артерии количество ЦЭК равнялось $9,0(5,0; 11,0) \times 10^4/\text{л}$ ($n=8$), что было больше (в 2 раза, $p<0,05$) относительно ложнопериоперированной группы и не выявлено достоверных отличий ($p>0,05$) в сравнении с 1-й 2-й опытными группами.

В крови крыс, получавших ЛМ, в условиях овариэктомии наряду с СИГМ концентрация лактата снизилась на 30,1%, в сравнении с животными его не получавшими при изолированной ТО и на 30,7% относительно самок 3-й опытной группы, составив $6,5(6,3; 7,6)$ мкмоль/л, оставаясь несколько повышенной, по сравнению с таковым ($p>0,05$) в сравнении с 2-й опытной группой и интактными животными.

Наблюдалось существенное уменьшение морфологического повреждения эндотелия кровеносных сосудов в группе крыс с введением ЛМ. Количество ЦЭК в плазме крови данной группы, снизилось на 53,3% и 54,3%, чем в 1-й 2-й опытных группах, соответственно, составив $10,5 (7,5; 13,0) \times 10^4/\text{л}$ ($n=8$, $p<0,001$), однако оставалось в 2,3 раза выше ($p<0,05$), чем в контрольной группе и при этом, несколько выше ($p>0,05$), чем в 3-й опытной группе. Это указывает на эндотелиопротекторный эффект ЛМ у крыс с ТО, самок с СИГМ и овариэктомированных животных наряду с СИГМ.

Изучение морфологического состояния эндотелия кровеносных сосудов овариэктомированных крыс с субтотальной ишемией головного мозга показало, что одним из центральных патогенетических механизмов хирургической менопаузы могут быть нарушения морфофункциональных свойств эндотелия кровеносных сосудов.

Наращение концентрации лактата обуславливает снижение pH, оказывая цитотоксическое действие, вызывая «разрыхление» клеточных мембран, изменяя их свойства, способствуя повышению проницаемости нейронов и эндотелия сосудов. Сочетанное повреждающее действие ацидоза является важной составляющей ишемизации головного мозга.

Заключение. Результаты исследований показали эффективность использования льняного масла для коррекции эстрогенного дефицита при оперативной менопаузе. Результатом проводимого лечения является устранение тканевой гипоксии, а также улучшение морфологического состояния эндотелия кровеносных сосудов.

Поскольку эндотелий играет ведущую роль в регуляции сосудистого тонуса и кровотока, в том числе и в головном мозге, не вызывает сомнения, что его повреждение может стать важным звеном патогенеза нарушений кровообращения у крыс, испытывающих выраженный недостаток половых гормонов.

Литература

1. Сметник, В.П. Критерии репродуктивного старения женщин/ В.П. Сметник // *Consilium medicum*. — 2013. — №6. — С.7–8.
2. Вихляева, Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии / Е.М. Вихляева, Б.И. Железнов, В.Н. Запорожан и др. // М: Мед. информ. агентство. — 2000. — 345с.
3. Гаврисюк, В.К. Применение омега-3–полиненасыщенных жирных кислот в медицине / В.К. Гаврисюк// *Укр. пульмон. ж-л*. — 2001. — №3. — С. 5–10.
4. Krombout, D. The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease / D. Krombout, E.B. Bosschieter, C. Coulander// *N England J Med*. — 1985. — Vol. 312. — P. 1205–1209.
5. Knapp, H.R. N-fatty acids and human hypertension / H.R. Knapp // *Curr Opin Lipidol*. — 1996. — Vol. 3. — P. 30–33.
6. Hossman, K.A. Experimental models for the investigation of brain ischemia / K.A. Hossman // *Cardiovascular Resarch*. — 1998. — Vol. 39. — P. 106–120.
7. Hohorst, H.J. In: *Methoden der enzymatischen Analyse* / H.J. Hohorst // H.U. Bermeier (Hrsg.). Weinheim, Verlag Chemie. — 1962. — P.134–328.
8. Czok, R. In: *Methoden der enzymatischen Analyse*/ R. Czok, L. Eckert // H.U. Bermeier (Hrsg.). Weinheim, Verlag Chemie. — 1962. — p.224.
9. Hladovec, J. Circulating endothelial cells isolated together with platelets and the experimental modification of their counts in rats/ J. Hladovec, P. Rossman // *Thromb. Res*. — 1973. — V.3. — P. 665–674.
10. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных / О.Ю. Реброва/ Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа Сфера; — 2003. — 312 с.

EFFICIENCY OF LINEN OIL IN CORRECTION INDICATORS OF THE CARBOHYDRATE EXCHANGE AND MORPHOLOGICAL PROPERTIES ENDOTHELIUM OF VESSELS AT SURGICAL MENOPAUSE

Milosh T.S.

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Summary. In experiments on 40 white not purebred ovariectomy rats with a sub-total ischemia of a brain are established correction properties of linen oil. efficiency of the given oil in liquidation fabric hypoxia and action consequences acidosis, shown by level decrease lactat on 30,1%, in comparison with its animals not receiving is revealed at isolated total ovariectomy and on 30,7% concerning females with bilateral ovariectomy and with tie up the left general carotid throughout 3 days. it is established endothelium to keep effect of linen oil characterised by quantity normalisation the circulating endothelium cages blood vessels that specifies in essential reduction of its morphological damage.

Key words: ovariectomy, a brain, hypoxia, endothelium.

БЕРЕМЕННОСТЬ МОНОХОРИАЛЬНОЙ ДВОЙНЕЙ: ОСЛОЖНЕНИЯ, ДИАГНОСТИКА, ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ И МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ

Михалевич С.И.¹, В.Л. Семенчук¹

¹ ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,

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

Резюме. Изучены особенности течения и исходы беременности при монохориальной (МХ) двойней у 124 беременных. Разработаны критерии диагностики ФФТС и дифференциальной диагностики с задержкой внутриутробного роста одного из плодов при монохориальной двойне. Предложен комплексный метод ведения беременности при монохориальной двойне, включающий раннюю пренатальную диагностику и коррекцию фето-фетального трансфузионного синдрома, что способствует значительному снижению перинатальной и смертности. Область применения: акушерство, перинатальная медицина.

Ключевые слова: монохориальная двойня, фето-фетальный трансфузионный синдром, фетоскопическая лазерная коагуляция сосудистых анастомозов.

Введение. Актуальность проблемы многоплодной беременности (МБ) заключается в значительном числе осложнений в антенатальном периоде, высоком удельном весе кесаревых сечений, а также перинатальной заболеваемости и смертности. МБ составляют 0,7–1,5% из общего числа беременностей и продолжают оставаться группой высокого риска перинатальных осложнений. Даже при современном развитии медицины перинатальная смертность при беременности двойней в 5 раз выше, чем при одноплодной [2, 3, 7, 11, 14].

Монохориальная беременность может осложняться задержкой внутриутробного роста (ЗВУР) плодов, врожденными пороками развития (ВПР), фето-фетальным трансфузионным синдромом (ФФТС), внутриутробной гибелью одного или обоих плодов и синдромом обратной артериальной перфузии (СОАП), неразделившейся двойней [4, 5, 11, 12]. ЗВУР одного или обоих плодов при многоплодной беременности встречается в 10 раз чаще, чем при одноплодной, и составляет при монохориальных (МХ) и бихориальных (БХ) двойнях 30% и 20%, соответственно. ФФТС осложняет 5–25% МХ беременностей, а перинатальная смертность при ФФТС может достигать 60–100% [1, 6, 11–13].

Одним из самых серьезных осложнений при многоплодии является внутриутробная гибель одного из плодов, которая может произойти в любом сроке гестации. Чаще всего (20%) отмечается "отмирание" одного плодного яйца в I триместре. В среднем частота внутриутробной гибели одного из плодов при двойне составляет 5 %, при одноплодной беременности — 2 % на ранних сроках гестации [7, 12, 14]. С увеличением срока гестации эта цифра увеличивается и составляет 6,8% при двойне [10, 11].

Основными причинами гибели плодов при МХ плацентации является ФФТС, а при БХ — задержка роста плода (плодов) и оболочечное прикрепление пуповины. Murphy K. указывает на отсутствие каких-либо неблагоприятных последствий для развития второго плода при гибели одного из близнецов в I триместре беременности [8, 9]. По данным Sebire N. и соавторов (1997) в 24% случаев после ранней гибели одного из плодов погибает и второй или происходит выки-

дыш [14]. У 90% беременных двойней в III триместре беременности при гибели одного из плодов наблюдается прерывание беременности в течение 3 недель.

Поиск новых эффективных методов диагностики и лечения осложнений МХ беременности является актуальной задачей современной медицины. Изучение внутриутробного состояния плодов с применением новых современных методов диагностики, разработка комплексной системы коррекции патологических состояний плодов будет способствовать снижению частоты развития осложнений во время беременности и родов, перинатальных потерь. Ранняя диагностика осложнений при МХ беременности позволит своевременно выполнять коррекцию и снижать риск перинатальных осложнений.

Цель: разработать и внедрить комплексный метод ведения беременности при монохориальной двойне, включающий совершенствование диагностики и внутриутробной коррекции осложнений, направленный на снижение перинатальной заболеваемости и смертности.

Материал и методы исследования. Исходы беременности и родов были изучены у 124 женщин, беременных МХ двойней, обследование, лечение и родоразрешение которых было проведено в ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» в 2008–2015 годах.

Всем пациенткам было проведено ультразвуковое исследование плодов и фетоплацентарного комплекса с импульсной доплерометрией на аппарате Medison Accuvix V10. При каждом УЗИ оценивали состояние плаценты (хориальность, толщину, тип созревания, соответствие сроку гестации, наличие амниотической перегородки), определяли толщину пуповин, максимальный вертикальный пакет амниотической жидкости и размеры мочевого пузыря обоих плодов. МХ двойни были диагностированы по следующим эхографическим признакам: единая плацента, идентичный пол плодов, отсутствие «лямбда-признака», тонкая мембрана (менее 2 мм).

Оценку тяжести ФФТС выполняли по УЗ-критериям в соответствии с классификацией R. Quintero [12]. При диагностированном ФФТС были использованы следующие методы коррекции: фетоскопическая лазерная коагуляция анастомозов плаценты, фетоскопическая лазерная коагуляция пуповины одного плода с ВПП из МХ двойни или у плода-«паразита» (при синдроме обратной артериальной перфузии), амниодренирование (амниоредукция). Показанием к операции фетоскопической лазерной коагуляции плацентарных анастомозов являлся ФФТС I–IV степени. Противопоказаниями к фетоскопической лазерной коагуляции плацентарных анастомозов были: срок беременности до 16 недель или более 25 недель; ВПП одного или обоих плодов; подозрение или наличие хориоамнионита или ВУИ; угроза прерывания беременности; преждевременное излитие околоплодных вод; отслойка или предлежание плаценты; острые инфекционные заболевания и тяжелая экстрагенитальная патология у беременной.

Для проведения фетоскопической лазерной коагуляции плацентарных анастомозов использовали: фетоскоп с комплектом тубусов и оптики; ультразвуковой диагностический аппарат высокого или экспертного класса; хирургический лазерный аппарат с излучением длиной волны 1064 мкм, мощностью 50–60 Вт, набором световодов диаметром 600 мкм.

После родоразрешения было выполнено макроскопическое и гистологическое исследование последов. Для изучения анатомического строения последов были исследованы распределение площади плацентарной ткани, принадлежащей

каждому из плодов, прикрепление и толщина пуповин, количество сосудов в пуповинах обоих плодов, амниотическая перегородка, количество листков перегородки, сосудистые анастомозы, их количество и вид. Для определения сосудистых анастомозов проводили наливку сосудов пуповин красителями: синим (гематоксилином), розовым (эозином). Перед заполнением красителями вены и артерии обеих пуповин пунктировали катетером размером 16–20G, промывали водой с помощью шприца объемом 20 мл, чтобы удалить из сосудов кровь. Для гистологического исследования брали образцы тканей из плодной и материнской части плаценты, оболочек, амниотической перегородки и пуповин. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином, исследовали с помощью микроскопа «Olympus BX — 51» (Япония) с увеличением 32*, 126*. Вид хориальности плацент определяли при гистологическом исследовании амниотических перегородок, в которых устанавливали наличие или отсутствие клеток трофобласта.

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

Результаты исследования и обсуждение. Группу 1 составили 42 пациентки с МХ двойней с ФФТС, которым впоследствии выполнены фетоскопические операции, группа 2 — 18 пациенток с ФФТС без коррекции (по данным ретроспективного анализа), группу сравнения — 82 МХ двойни без ФФТС. Возраст беременных колебался в пределах от 17 до 40 лет. У 122 (98,4%) женщин беременность МХ двойней наступила спонтанно без использования вспомогательных репродуктивных технологий и у 2 (1,6%) в результате ЭКО, впоследствии с развитием ФФТС.

При анализе течения беременности у большинства пациенток (118 (95%)) с МХ двойней диагностированы различные осложнения: угроза прерывания беременности: у 95 (76,6%), гестоз — в 32 (25,8%), фетоплацентарная недостаточность — в 44 (35,5%) случаях.

В исследовании наблюдались следующие перинатальные исходы при беременности МХ двойней: развитие двух нормальных плодов встречалось в 15 (12,1%) случаях; ФФТС был зарегистрирован в 42 (33,9%) случаях МХ двоен; синдром анемии-полицитемии плодов — 8 (6,4%) случаев; задержка роста одного из плодов встречалась у 46 (37,2%) беременных; нормальное развитие одного плода и тяжелая патология у другого (синдром обратной артериальной перфузии) — в 5 (4%) случаях; монохориальная моноамниотическая двойня — в 4 (3,2%); врожденные пороки развития у одного из плодов — 4 (3,2%).

Для определения основных диагностических критериев ФФТС было выполнено УЗИ в 10-12, 14-19 и 20-25 недель гестации у всех пациенток, беременных МХ двойней. Распределение беременных по срокам гестации, в которые развился ФФТС: в I триместре беременности составил 19% (8 случаев), во II триместре — 76,1% (32 случая), в III триместре 4,7% (2 случая). Удельный вес развития ФФТС во II триместре беременности был значительно выше, чем в I и в III триместрах ($p < 0,01$).

В первом триместре беременности при МХ двойне регистрировались следующие УЗИ признаки проявления ФФТС: расширение воротникового пространства более 3 мм в 10-14 недель гестации было выявлено в 8 (19%) случаях (впоследствии у всех развилась тяжелая форма ФФТС); уменьшение КТР одного из плодов до 3 мм и более в сроках 10–12 недель гестации имело место в 10 (23,8%) случаях; образование складок амниотической перегородки имело место в 23

(54,7%) случаях, при этом толщина амниотической перегородки в сроках гестации 10–14 недель при МХ двойне составила в среднем $0,9 \pm 0,02$ мм. Во II триместре беременности МХ двойней при экоскопии регистрировались следующие признаки развития ФФТС: МХ плацента, тонкая амниотическая перегородка и наличие складок мембраны до 17 недель визуализировались у 42 (100%) беременных женщин; одинаковый пол обоих плодов также регистрировался во всех случаях (100%); маловодие у одного плода (максимальный вертикальный пакет вод (МВП) менее 20 мм) и многоводие у второго плода (МВП более 80 мм) наблюдалось во всех (100%) случаях; отсутствие визуализации мочевого пузыря у плода с маловодием наблюдалось в 41 (97,1%) случаях, увеличение размеров мочевого пузыря у плода-реципиента — в 38 (90,4%) случаях; различие в массе плодов более 20 % отмечено в 23 (54,7%) случаях. Совокупность зарегистрированных УЗ-признаков развития ФФТС в I и II триместрах беременности позволила правильно установить диагноз в антенатальном периоде у 42 (100%) пациенток в сроках 14–25 недель гестации.

Для коррекции ФФТС использовали оперативные методы: фетоскопическую лазерную коагуляцию плацентарных анастомозов (ФЛКПА) и амниодренирование. Показанием к ФЛКПА был ФФТС I-IV степени. ФЛКПА была выполнена в сроки гестации от 18 до 25 недель [8]. У 7 (16,7%) пациенток был диагностирован ФФТС II степени, у 31 (73,8%) — III степени, 1 (2,4%) случай — I степени и 3 (7,1%) — IV степени тяжести по Quntero [7]. Исходы беременности после коррекции ФФТС оценивали по гестационному сроку завершения беременности, массе плодов при рождении и их выживаемости, данные представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Исходы беременности у пациенток в группах с ФФТС

Группы беременных женщин	Группа после коррекции ФФТС (группа 1)	Группа без коррекции ФФТС (группа 2)
Количество, n	42	18
Степень синдрома, Ме (25–75%)	3 (1–4)	3 (3–4)
Срок операции, недели, Ме (25–75%)	21 (17–24)	–
Срок пролонгирования беременности от операции до родоразрешения, Ме (25–75%), неделя	14 (5–21)	–
Гестационный срок завершения беременности, Ме (25–75%), недели	34 (27–38) *	26 (22–31)
Масса плодов при рождении, Ме (25–75%), г	2400 (600–3400) *	730,3 (250–1210)
Выживаемость плодов, %	85*	18

Примечание: * — статистически значимые различия между группой 1 и группой 2, $p < 0,001$.

Средний срок родоразрешения в группе 1 был значимо больше по сравнению с группой 2, составив 34 недели ($p < 0,001$). Масса плодов при не скорректированном ФФТС была достоверно ниже и составила в среднем 730,3 г, в то время

как, при корригированном ФФТС — 2400 г. ($p < 0,001$). Выживаемость в группе после фетоскопической лазерной коррекции ФФТС была в 4,7 раза выше по сравнению с группой без лечения ($p < 0,001$).

В группе пациенток с ФФТС после коррекции в 4 (9,5%) случаях наблюдались самопроизвольное прерывание беременности в течение 1–3 суток в связи с выраженным многоводием, по 1 случаю (2,4%) — неразвивающаяся беременность и сочетание ФФТС с синдромом Дауна (беременность прервана).

При анализе показателей периферической крови у младенцев с ФФТС на фоне ФКЛПА и в контрольной группе не отличаются от возрастной нормы. Кроме того, у пролеченных методом ФЛКПА близнецов-реципиентов при рождении не отмечалось полицитемического синдрома, так же как и анемии у близнецов-доноров. При сравнении показателей внутри групп выявлено, что у младенцев-реципиентов выявлен достоверно меньший уровень эозинофилов и лимфоцитов по сравнению с контролем. В то время как у младенцев-доноров показатели периферической крови не отличаются от таковых в контрольной группе (табл. 2).

Таблица 2 — Основные показатели периферической крови у новорожденных детей с ФФТС и в группе контроля в первые сутки жизни

Показатели	Плод-донор, $M \pm m$	Плод-реципиент, $M \pm m$	Группа сравнения (МХ без ФФТС), $M \pm m$
Эритроциты. 1012/л	4,44 ± 0,63	4,42 ± 0,87	5,02 ± 0,70
Hb. г/л	170 ± 25,4	161 ± 36,8	179 ± 21,5
Ht, г/л	51,7 ± 8,61	49,1 ± 10,26	52,2 ± 7,29
MCV, нм3	116,1 ± 5,82	110,8 ± 6,17	104,3 ± 6,57
Л, 109/л	14,6 ± 6,55	15,8 ± 5,28	16,2 ± 6,68
палочкоядерные нейтрофилы, %	5,5 ± 3,63	7,5 ± 4,33	4,4 ± 2,25
сегментоядерные нейтрофилы, %	30,4 ± 11,61	34,8 ± 7,72	34,3 ± 9,45
эозинофилы, %	1,8 ± 1,32	2,2 ± 1,27*	2,7 ± 1,19
лимфоциты, %	54,1 ± 16,34	46,2 ± 10,46*	50,8 ± 10,35
моноциты, %	5,2 ± 2,84	8,9 ± 4,22	4,4 ± 3,51

Примечание: * — достоверная разница между показателями группы реципиентов и контрольной группы ($p < 0,05$).

Не выявлены отклонения от возрастной нормы у детей с ФФТС на фоне ФКЛПА и в группе контроля в первые часы жизни и по биохимическому составу крови. Полученные данные свидетельствуют, что антенатальная коррекция ФФТС благоприятно сказывается на основных гематологических показателях у новорожденных в первые сутки жизни.

Синдром обратной артериальной перфузии диагностирован в 5 (4%) случаях. Частота синдрома обратной артериальной перфузии (СОАП), или акардии, составляет 1% от всех случаев монохориальной беременности или 1 случай на 35 000 всех беременностей [4]. Акардия является результатом атерио-артериальных и вено-венозных анастомозов сосудов пуповины близнецов, слияния плацент и ОАП. Кровь от пуповины плода-донора через артериальные анастомозы в реверсном направлении по пуповине поступает к акардиальному плоду.

СОАП в 11–12 недель был диагностирован только в 1 случае, в 4 случаях при УЗ-исследовании плод-«паразит» был расценен как «неразвивающаяся беременность» и диагностирован в сроках 16–24 недели.

При СОАП в 3 наблюдениях применялась фетоскопическая лазерная коагуляция пуповины плода-акардиуса: в 2 случаях на 2 и 3 сутки произошла внутриутробная гибель второго плода и беременность была прервана и с последующим патологоанатомическим вскрытием. В одном случае диагностирован ВПС: перимембранный ЖМЖП, в другом аномалия прикрепления и впадали друг в друга. В 2 случаях при СОАП беременность пролонгировали с УЗ-мониторингом за развитием плодов без вмешательств в связи с поздней диагностикой синдрома. В одном случае плод-«паразит» прекратил развитие в 27 недель гестации. Беременность пролонгирована до 39 недель, роды через естественные родовые пути, новорожденный 3430г, 53 см, Апгар 8/8 баллов, выписан на 5 сутки. В другом случае — плод-«паразит» развивался вместе со здоровым до 38 недель гестации. Беременная была родоразрешена при доношенной беременности путем операции кесарево сечение. Масса плода-«паразита» составила 2300г. Родился живой мальчик массой 3500г, длиной 51 см, оценка по шкале Апгар 8/8 баллов. В настоящее время ребенок развивается по возрасту.

В 2-х случаях с ВПР одного из плодов при МХ двойне в 17–18 недель выполнена фетоскопическая лазерная коагуляция пуповины плода с ВПР. Беременности были пролонгированы до доношенного срока. Роды через естественные родовые пути.

Все 5 (100%) случаев монохориальной моноамниотической двойни сопровождались переплетением петель пуповин обоих плодов. В динамике осуществлялся УЗ-мониторинг с цветным доплеровским картированием. Пациентки родоразрешены в 34 недели гестации путем операции кесарево сечение после профилактики РДС, все дети живы.

Заключение. При ведении при МХ беременности необходимо учитывать вероятность развития акушерских и антенатальных осложнений, а также возможности современной инструментальной диагностики и внутриутробных высокотехнологичных операций. В алгоритм обследования беременных необходимо включать определение вида хориальности плаценты в 11–12 недель гестации, динамический контроль за показателями фетометрии и доплерометрии фетоплацентарной гемодинамики, уровнем околоплодных вод в 16–17, 20 и 23–24 недели гестации. Фетоскопическая селективная лазерная коагуляция пуповины предпочтительна в сроке беременности до 18 недель. Необходимыми условиями эффективности коррекции фето-фетального трансфузионного синдрома методом фетоскопической лазерной коагуляции сосудистых анастомозов плаценты, пуповины являются: отсутствие внутриутробной инфекции, врожденных пороков развития у обоих плодов; а также наличие части плаценты, принадлежащей плоду-донору, не менее 30% и эффективной периоперационной профилактики невынашивания беременности.

Комплексный метод ведения беременности при монохориальной двойне, включающий динамический качественный контроль за развитием фетоплацентарной системы и внутриутробную коррекцию антенатальной патологии с применением современных высокотехнологичных методов коррекции позволяет дос-

товерно увеличивать сроки вынашивания беременности (в 1,3 раза), среднюю массу плодов (в 3,3 раза) и их выживаемость (в 4,7 раз).

Литература

1. Chavira, E. // E. Chavira [et al.] // Are patients with twin-twin transfusion syndrome and a very short cervix candidates for laser surgery? *J. Ultrasound Med*, 2009. — Vol. 28. — P. 633–639.
2. Chmait, R. Residual vascular communications in twin-twin transfusion syndrome treated with sequential laser surgery: frequency and clinical implications / R. Chmait, S. Assaf, K. Bernirschke // *Placenta*, 2010. — Vol. 31. — P. 611–614.
3. Gray, P. Perinatal outcomes with laser surgery for twin-twin transfusion syndrome / P. Gray [et al.] // *Twin Res. Hum. Genet*, 2006. — Vol. 9. — P. 438–443.
4. Guttmacher, A. / A. Guttmacher, B. Nichols // *Birth Defects*. — 1967. — Vol. 3. — P. 3–9.
5. Kusanovic, J. Twin-to-twin transfusion syndrome: an antiangiogenic state? / J. Kusanovic [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol*, 2008. — Vol. 198. — P. 382.e1–382.e8.
6. Kusanovic, P. / P. Kusanovic [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol*, 2008. — № 4. — P. 382–395.
7. Lopriore, E. Neonatal outcome in twin-to-twin transfusion syndrome treated with fetoscopic laser occlusion of vascular anastomoses / E. Lopriore [et al.] // *J. Pediatr*, 2005. — Vol. 147. — P. 597–602.
8. Murphy, K. // *Diploma in fetal medicine. Course manual* — London, 2000. — Vol. 2. — P. 125 — 128.
9. Murphy, K. *Multiple pregnancy* / K. Murphy // Eds R. Ward, M. Whittle, London, 1995. — P. 218 — 230.
10. Nicolaidis, K. Ультразвуковое исследование беременности в 11–13 недель беременности / Nicolaidis Kypros. — С-Петербург, 2008. — 142с.
11. Quintero, R. Individual placental territories after selective laser photocoagulation of communicating vessels in twin-twin transfusion syndrome / R. Quintero, J. Martinez, J. Lopez [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol*, 2005. — Vol. 192. — P. 1112–1118.
12. Quintero, R. Staging of twin-twin transfusion syndrome / R. Quintero [et al.] // *J. Perinatol*, 1999. — Vol. 19. — P. 550–555.
13. Rossi, A. / A. Rossi, V. D'Addario // Laser therapy and serial amnioreduction as treatment for twin-twin transfusion syndrome: a metaanalysis and review of literature // *Am. J. Obstet. Gynecol*, 2008. — Vol. 198. — P. 147–152.
14. Sebire, N. / N. Sebire [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol*, 1997. — Vol. 10. — P. 86–89.

MONOCHORIONIC TWINS: COMPLICATIONS, DIAGNOSTICS, MAINTENANCE, AND METHODS OF CORRECTION

Mihalevich of S.I., V. L. Semenchuk

¹ *Belorussian Academy of postgraduate education,*

² *Republican Scientific Practical Centre «Mother and Child», Minsk, Belarus.*

Summery. Features of a current and pregnancy outcomes at monohorionic and bi-horionic twins are studied at 124 pregnant women with monohorionic twins. Principal causes of high frequency infringements pregnancy, perinatal disease and death rates are defined at monohorionic to twins. Criteria of wounds ths of diagnostics FFTS and differential diagnostics with a delay intrauterinum growth of one of fruits are developed at monohorionic to twins. Complex method of conducting pregnancy at monohorionic to twins, including early prenatal diagnostics and correction feto-fetal transfusion syndrome that promotes considerable decrease in perinatal morbidity and mortality.

Key words: monohorionic to twins, twin to twin transfusion syndrome, fetoscopic laser coagulation vascular anastomoses.

РОЛЬ МАГНИЯ В РАЗВИТИИ ГЕСТАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ЖЕНЩИН С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

С.И. Михалевич¹, А.В. Ещенко²

¹Белорусская медицинская академия последипломного образования,

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

Резюме. Снижение уровня магния у беременных с метаболическим синдромом (МС) может быть связано с высоким риском развития различных осложнений гестационного процесса: невынашиванием беременности, гестозом, фетоплацентарной недостаточностью и недостаточным ростом плода [1, 4, 5, 6, 9, 14]. Разработка профилактических мероприятий для снижения частоты развития осложнений беременности и родов с учетом современных представлений о механизме их возникновения занимает ведущее место в акушерстве.

Ключевые слова: метаболический синдром, гестационные осложнения, магний.

Введение. Поскольку беременность сопровождается физиологической гиперкоагуляцией и способствует реализации скрытой тромбофилии не только в виде тромбозов, но и типичных акушерских осложнений, то наличие дополнительных факторов риска может потенцировать эффекты тромбофилии у беременных. К таковым относят МС.

У беременных с МС выявлено тромбофилическое состояние, обусловленное генетической предрасположенностью, связанной с повышенным содержанием и гомозиготной формой полиморфизма «675 4G/4G» в гене PAI-1, в гене фибриногена и в других генах. Эта генетическая форма гипофибринолиза может являться причиной нарушения имплантации, инвазии трофобласта и плацентации и связана с развитием гестационных осложнений [5].

К дополнительным факторам, влияющим на развитие гестационных осложнений, относят и уровень магния в плазме крови беременных с МС.

Магний является одним из жизненно важных микроэлементов, четвертым по распространенности катионом в организме и находится в основном в костной, мышечной и нервной ткани. Менее 1% всего магния в организме содержится в плазме и эритроцитах. Около 60% магния, содержащегося в плазме, находится в ионизированном состоянии, 40% связано с альбумином, или находится в комплексе с ионами — в основном с цитратом и фосфатом [10].

Магний участвует в регуляции обменных процессов в организме: в энергетическом, пластическом (синтез белка, липидов, нуклеиновых кислот) и электролитном обмене. Кроме того, он является кофактором множества ферментов, выполняет роль антагониста кальция. Магний также, поддерживает нормальный трансмембранный потенциал в электровозбудимых тканях.

Общепринятый уровень плазменного магния составляет 0,75–1,0 ммоль/л. Однако магний является внутриклеточным ионом, поэтому его недостаток в организме может присутствовать даже при нормальном и повышенном уровне плазменного магния [3, 8].

Выявлено, что уровень магния снижается во время беременности, достигая минимального значения к концу I триместра, частично вследствие дилуции и выхода во внеклеточное пространство и частично из-за абсолютного дефицита магния.

Дефицит магния имеет многочисленные последствия, включая состояние хронической усталости, делирий, слабость и судороги, нарушенный метаболизм глюкозы, разнообразные аритмии, сосудистые расстройства и нарушения электролитного обмена, в особенности калия, аритмия у беременных также часто ассоциирована с дефицитом магния. При дефиците магния во время беременности возрастает риск формирования инсулинорезистентности и диабета. Дефицит магния во время беременности может приводить к развитию плацентарной недостаточности, преэклампсии и синдрому задержки развития плода.

Дефицит магния и тромбофилия. Недостаток магния приводит к повышению риска развития тромбофилии. Фундаментальные исследования, проводимые уже более 30 лет, подтвердили, что магний является эффективным дезагрегантом, ослабляет гиперкоагуляцию и вазоконстрикцию; влияет на эндотелий, который играет ключевую роль в сосудистом гомеостазе, в частности, за счет продукции оксида азота и участия и уменьшения воспаления эндотелия сосудов, влияет на агрегацию тромбоцитов (снижает агрегационную способность тромбоцитов); способствует значительному снижению уровня тромбосана A_2 , ингибирует его биологические эффекты [5, 8].

Дефицит магния и привычное невынашивание беременности. Привычное невынашивание представляет собой сложную полиэтиологическую проблему. Центральную роль в данной патологии играет процесс взаимодействия blastocysts с эндометрием матери. К числу факторов, нарушающих нормальное течение имплантации и плацентации, относятся гормональные, аутоиммунные, аллоиммунные и анатомические. По мировым данным, до 55–62% случаев привычного невынашивания беременности связаны с дефектами коагуляционных белков или тромбоцитов [4, 6, 8].

Известны многочисленные ранние предикторы невынашивания: инфекционные заболевания мочеполовых путей, гемокоагуляционные факторы (повышенные уровни гомоцистеина, склонность к тромбофилии), в том числе приобретенные и генетические (антифосфолипидный синдром, мутации фактора V Лейден, протромбина, PAI-1, GP IIIa, FGB, FXI, MTHFR/MTRR, тромбогенные ДНК-полиморфизмы генов и др.), спазмофилия (повышенный тонус матки, сопровождающийся также судорогами икроножных мышц, спазмами пищевода (так называемый «ком в горле»), спазмами кишечника и т. д.) [4, 5]. Механизмы прерывания беременности на ранних сроках часто реализуются через эндотелиальную дисфункцию, микротромбоз, спазм спиральных артерий, что ведет к ограничению роста и инвазии трофобласта, нарушению газообмена, снижению гормонопродуцирующей функции плаценты.

Дефицит магния реализует свое действие через тромбофилию, спазмофилию, которые часто являются следствием нарушения баланса симпатической и парасимпатической вегетативной нервной системы [7].

Дефицит магния и преждевременные роды. Для оценки эффективности и безопасности назначения сульфата магния у женщин с угрожающими преждевременными родами в базе данных «Кохран» был проведен метаанализ, проанализировано 23 исследования, включивших более 2000 женщин. Лишь 9 исследований соответствовали критериям высокого качества. В результате анализа было выявлено, что магния сульфат не замедляет и не предотвращает преждевременные роды, однако его использование сопряжено с отсутствием положительного влияния на заболеваемость и увеличением смертности новорожденных. Сделан

вывод о необходимости дальнейших, более крупных и качественных исследований для серьезной оценки заболеваемости и смертности, а также сравнения разных режимов введения препарата [2].

В метаанализе (7 исследований, 2689 пациентов), представленном в Кохрановской базе данных доказательных исследований (Cochrane Database), была показана эффективность перорального применения органических солей магния для профилактики осложнений беременности. Установлено, что прием органических солей магния до 25-й недели беременности достоверно (по сравнению с плацебо) снижает риск преждевременных родов на 27% (ОШ 0,73; 95% ДИ 0,57–0,94), угрозы прерывания беременности — на 62% (ОР 0,38; 95% ДИ 0,16–0,90) и риск рождения детей с низкой массой тела — на 33% (ОШ 0,67; 95% ДИ 0,46–0,96) [2]. Поэтому в последнее время в акушерской практике пероральному использованию препаратов органических солей магния с целью профилактики плацентарной недостаточности и раннего прерывания беременности уделяется особое внимание.

Дефицит магния и гестоз. Особое место в перечне показаний для лечения препаратами магния занимает эклампсия — тяжелое полиорганное расстройство неизвестной этиологии. Патогенез эклампсии сложен, недостаточно изучен и включает такие звенья, как эндотелиальную дисфункцию, нарушение реологических свойств крови, генерализованную вазоконстрикцию. К механизмам действия магния сульфата при эклампсии относятся подавление синтеза тромбосана А2 и антагонизм с кальцием, приводящие к дилатации сосудов, улучшению кровотока в системе «мать — плацента — плод» и церебрального кровообращения [14, 15], еще одним возможным механизмом действия магния сульфата является повышение уровня кальцитонина в сыворотке крови, сниженного у женщин с преэклампсией [11].

Эффект магниальной терапии при лечении эклампсии и значительное снижение материнской смертности показаны в известном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании MAGPIE, в котором лечение магнием в два раза уменьшало риск развития эклампсии при отсутствии существенных побочных реакций [15].

Дефицит магния и артериальная гипертензия. Известно, что низкий уровень внутриклеточного магния может способствовать развитию артериальной гипертензии у беременных. На этом основано применение магния при изолированной гипертензии беременных, хотя он не относится к препаратам для лечения артериальной гипертензии. Гипотензивная активность магния сопоставима с метилдопой.

Дефицит магния также ассоциируется с синдромом внезапной смерти новорожденного (СВСН). СВСН может быть вызван снижением терморегуляторных механизмов в бурой жировой ткани, приводящих к изменению температурной точки. Различают две формы патологического процесса. Гипотермическая форма может быть вызвана функциональной недостаточностью бурой жировой ткани, а гипертермическая связана с гиперфункцией системы термогенеза. Некоторые формы СВСН могут развиваться вследствие хронического дефицита магния у матери, вызывая хронический дефицит этого микроэлемента у новорожденного и приводя к нарушению терморегуляции и изменению температурной точки. Профилактика СВСН, вызванного дефицитом магния, у новорожденного может быть проведена с помощью заместительной терапии магнием у матери [13].

Дефицит магния и фетоплацентарная недостаточность. В организме человека найдено более 700 Mg-зависимых белков, из них, по крайней мере, 100 были найдены в плаценте. Вследствие того, что плацента, во-первых, содержит

многие Mg-зависимые белки и, во-вторых, является одним из центров энергетического метаболизма (который также зависит от магния), магний имеет фундаментальное значение для функционирования плаценты и, следовательно, для развития плода. В систематическом анализе были рассмотрены молекулярные функции практически всех известных Mg-зависимых плацентарных белков и сформулирована обобщенная картина влияния магния и Mg-дефицита на функционирование плаценты [7, 8].

Система мать-плацента-плод формируется и функционирует с самых ранних сроков беременности вплоть до рождения ребенка. Среди тканей человеческого организма плацента характеризуется одним из самых высоких уровней содержания магния. Плацентарные Mg-зависимые белки контролируют: 1) энергетический метаболизм и обмен веществ в плаценте, 2) состояние мышечной, иммунной, соединительно-тканной систем, 3) пролиферацию (деление) и апоптоз клеток, 4) энергетический метаболизм [10, 12,].

Чем менее интенсивен перенос энергии и питательных веществ к растущему плоду через плаценту, тем более вероятными будут гипотрофия и незрелость плода. Дефицит магния негативно сказывается на функционировании Mg-зависимых белков, приводит к снижению их активности, метаболизме углеводов (в частности, белков гликолиза) и жирных кислот. Например, гликолитические ферменты енолаза (ENO1, ENO2), фосфоглюкомутазы (PGM1, PGM2, PGM3) и 6-фосфофруктокиназа (PFKP) были найдены в значительных количествах в тканях плаценты. Все эти три ключевых фермента гликолиза требуют магний в качестве кофактора [7, 8].

Цель исследования: оптимизация принципов ведения беременности и родов женщин с MC с учетом современных сведений о патогенезе этих осложнений.

Материал и методы. В основную группу (n=48) вошли беременные с установленным MC (согласно диагностическим критериям IDF, 2009). Всем женщинам основной группы проводилась коррекция гестационных осложнений с назначением препаратов магния (в виде токолитической терапии, или прием пероральный органических солей магния в сроке беременности 18–20, 28–32, 34–36 недель беременности).

Было проведено исследование уровня магния у беременных с MC в разные периоды гестации. Показатели сравнивали с показателями в контрольной группе (С), в которую вошли 31 беременная с физиологическим течением гестационного процесса.

Проводилась оценка частоты основных осложнений гестационного процесса. Частота возникновения основных акушерских осложнений сравнивалась между двумя группами беременных: основной группы и группой контроля. Результаты исследования обработаны методами непараметрического анализа (Statistica 10.0) с использованием критерия Манна-Уитни; регрессионного анализа. Статистически значимые отличия считали при $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение. У 32 (66,7%) беременных основной группы было выявлено тромбофилическое состояние, связанное с повышенным уровнем PAI-1, повышенным уровнем фибриногена и D- димеров в 100%.

По данным литературы, уровень плазменного магния в норме составляет от 0,7 — 1,0 ммоль/л. Однако, магний является внутриклеточным ионом, поэтому его недостаток в организме может присутствовать даже при нормальном и повышенном уровне плазменного магния.

Средние значения уровня магния в I и II и III гестационных периодах представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Уровень магния в плазме крови беременных основной и контрольной групп, Ме (25–75%)

Уровень магния, ммоль/л	Основная группа, n=48	Группа контроля, n=31	Достоверность различий
I гестационный период	0,58(0,54–0,63)	0,69(0,64–0,74)	U=230,5 p=0,000
II гестационный период	0,63(0,57–0,68)	0,72(0,65–0,74)	U=286,5 p=0,000
III гестационный период	0,64(0,58–0,71)	0,69(0,65–0,73)	U=468,0 p=0,006

По результатам проведенного исследования, у беременных основной группы зарегистрировано статистически значимое снижение содержания магния в течение всего гестационного периода.

Средние значения уровня магния в плазме беременных основной группы не достигали уровня нижней границы нормальных значений, или были ниже нее. Среднее значение по всем гестационным срокам составило $0,62 \pm 0,007$ ммоль/л. Наименьшие значения уровня магния зарегистрированы в I гестационном периоде. Начиная со II триместра беременности, все пациентки принимали препараты магния в виде витаминно-минеральных комплексов, либо в виде токолитической терапии. Однако средние показатели магния в III триместре не достигли уровня нормальных значений и составили 0,64 (0,58–0,71) ммоль/л.

Уровень магния в группе контроля также оставался на нижней границе нормы на протяжении всей беременности. Статистически значимые отличия показателей уровня магния в основной и группе контроля были получены во все гестационные периоды ($p < 0,05$). Динамические изменения уровня магния в течение гестационного периода представлены на рисунке 1.

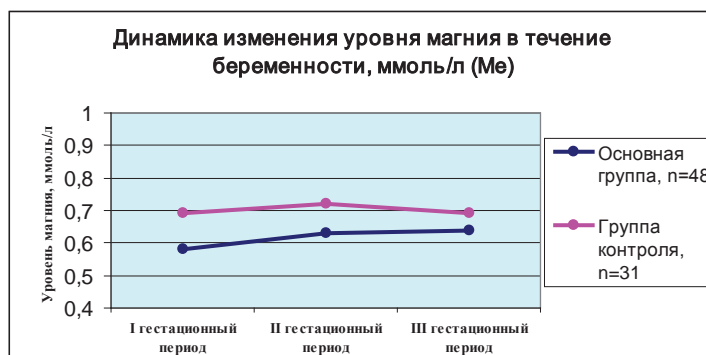


Рисунок 1 — Динамика изменения уровня магния в плазме крови беременных с метаболическим синдромом

Проведение регрессионного анализа показало статистически значимую зависимость между уровнем магния и развитием гестационных осложнений в основной группе: угрожающих преждевременных родов ($b=0,4$ $p=0,005$) и ХФПН ($b=0,3$ $p=0,027$).

Учитывая роль магния в развитии осложнений гестационного периода (сниженный уровень магния рассматривается как основа развития многих гестационных осложнений и фактора, усиливающего тромбофилию у беременных с МС), возможно рекомендовать определение уровня магния в плазме крови в I триместре, с последующим приемом препаратов магния, начиная I триместра беременности, в дозировке, необходимой для поддержания значений в плазме крови на уровне не менее $0,7 - 1$ ммоль/л.

Литература

1. Алексеева, О. П. Магний при патологии беременности и родов / О. П. Алексеева, А. В. Клеменов, О. И. Гусева // РМЖ. — 2004. — № 1. — С. 30–34.
2. Беременность и роды. Кохрановское руководство / Под ред. Г. Т. Сухих. М.: Логосфера. — 2010. — 410 с.
3. Громова, О. А. Магний в акушерстве и гинекологии: история применения и современные взгляды / О. А. Громова, В. Н. Серов, И. Ю. Торшин // Трудный пациент. — 2008. — № 8. — С. 10–15.
4. Кошелева, Н. Г. Невынашивание беременности: этиопатогенез, диагностика, клиника и лечение / Н. Г. Кошелева, О. Н. Аржанова, Т. А. Плужникова // Consilium Medicum. — Гинекология. — 2008. — № 7 (6). — С. 1–8.
5. Метаболический синдром и тромбофилия в акушерстве и гинекологии / А. Д. Макацария [и др.]. — М.: МИА, 2006. — 480 с.
6. Невынашивание беременности: руководство для практикующих врачей. / В. М. Сидельникова, Г. Т. Сухих — М.: МИА, 2010. — 986 с.
7. Сухих, Г. Т. Молекулярные механизмы регуляции магнием плацентарных белков / Сухих Г.Т., Торшин И.Ю., Громова О.А., Рудаков К.В. // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2008. — № 6. — С. 9–16.
8. Тетраушвили, Н. К. Магний и тромбофилия беременных: молекулярные механизмы и доказательная медицина / Н. К. Тетраушвили, И. Ю. Торшин, О. А. Громова // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2009. — Т. 9. — № 6. — С. 75–80.
9. Тетраушвили, Н. К. Ранние потери беременности (иммунологические аспекты, пути профилактики и терапии): автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.01; Н. К. Тетраушвили; Науч. центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В. И. Кулакова Федер. агентства по высокотехнологич. мед. помощи. — 2008. — 48 с.
10. Фундаментальная и клиническая физиология. / Под ред. А. Г. Камкина, А. А. Каменского — М.: Academia, 2004. — 1072 с.
11. Шмаков, Р. Г. Применение магния в акушерстве / Р. Г. Шмаков // Лечащий врач. — 2010. — № 11. — С. 15–20.
12. Makrides, M. Magnesium supplementation in pregnancy / M. Makrides, C.A. Crowther // Cochrane Database Syst. Rev. — 2001. — Vol. 4. CD000937.
13. Caddell, J.L. The apparent impact of gestational magnesium (Mg) deficiency on the sudden infant death syndrome (SIDS) / J. L. Caddell // Magnes. Res. — 2001. — Vol. 14, № 4. — P. 291–303.
14. James, M. F. Magnesium in obstetrics. / M. F. James // Best Pract. and Res. Clin. Obst. and Gyn. — Vol. 24, № 3. — 2010. — P. 327–337.
15. Manyemba, J. Magnesium sulphate for eclampsia: putting the evidence into clinical practice / J. Manyemba // Cent. Afr. J. Med. — 2000. — № 46, № 6. — P. 166–169.

THE ROLE OF MAGNESIUM IN THE GESTATIONAL COMPLICATIONS IN WOMEN WITH METABOLIC SYNDROME

S.I. Michalevic¹, A.V. Yeshenko²

¹ *Belorussian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus*

² *Republic Scientific and Practical Centre "Mother and Child", Minsk, Belarus*

Summary. The presence of decrease in magnesium level in women with metabolic syndrome (MS) may be associated with a high risk of various complications of gestation: miscarriage, preeclampsia, placental insufficiency and insufficient fetal growth. The development of preventive measures to reduce the incidence of complications of pregnancy and childbirth in accordance with modern concepts of the mechanism of their occurrence is a leader in obstetrics.

Key words: metabolic syndrome, pregnancy, magnesium, complications of gestational process.

ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ НА ФОНЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

С.И. Михалевич¹, А.В. Ешенко²

¹*Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская Академия последипломного образования»,*

²*Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», г. Минск, Республика Беларусь*

Резюме. Течение беременности на фоне метаболического синдрома (МС) сопряжено с высоким риском развития различных осложнений гестационного процесса: невынашиванием беременности, гестозом, фетоплацентарной недостаточностью, и связанного с ней, недостаточным ростом плода, преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты, дискоординацией родового акта, высокой частотой оперативного родоразрешения и нарушением сократительной функции матки в послеродовом периоде, а также тромботическими осложнениями [1, 7, 8, 9, 11]. Разработка мероприятий по профилактике осложнений беременности и родов, с учетом современных представлений о механизме их возникновения, занимает ведущее место в акушерстве.

Ключевые слова: метаболический синдром, беременность, гестационные осложнения, тромбофилия.

Введение. Поскольку беременность сопровождается физиологической гиперкоагуляцией и способствует реализации скрытой тромбофилии не только в виде тромбозов, но и типичных акушерских осложнений, то наличие дополнительных факторов риска может потенцировать эффекты тромбофилии у беременных [4]. К таковым относят МС.

Тромбофилическая составляющая МС представлена активацией свертывания крови (повышение активности VII фактора свертывания крови, повышенным содержанием ингибитора активатора плазминогена -1 и фибриногена) и агрегации тромбоцитов, снижением активности фибринолиза, наличием повреждения эндотелия. У беременных с МС выявлено тромбофилическое состояние, обусловлен-

ное генетической предрасположенностью, связанной с гомозиготной формой полиморфизма «675 4G/4G» в гене PAI-1, в гене фибриногена и в других генах. Эта генетическая форма гипофибринолиза может являться причиной нарушения имплантации, инвазии трофобласта и плацентации [2, 3, 5].

Наличие отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза и наступление беременности на фоне МС, либо манифестация признаков МС во время беременности, предрасполагает к осложненному течению беременности. Беременные с МС входят в группу высокого риска по развитию осложнений беременности и родов [5, 6, 7, 12].

По результатам современных исследований установлено, что иммунологические нарушения вызывают патологическую плацентацию с нарушением инвазии спиральных артерий и формированием сниженной плацентарной перфузии [4, 5]. Это приводит к развитию ишемии плаценты, стимулирующей и продуцирующей выброс в кровь ряда субстанций, активирующих и/или повреждающих клетки эндотелия сосудов матери, в том числе цитокины, молекулы клеточной адгезии и свободные радикалы [1, 5]. Именно эндотелий является основной мишенью этой или этих субстанций, что и объясняет вовлечение в процесс многих органов и систем при гестозе и эклампсии — самых грозных осложнениях беременности [12, 14].

Помимо этого, включаются компенсаторные механизмы, направленные на восстановление перфузии плаценты, а возрастание концентрации прессорных факторов замыкает порочный круг. Таков, по мнению многих авторов, механизм формирования преэклампсии и плацентарной недостаточности на фоне АГ и МС. Частота встречаемости плацентарной недостаточности у беременных с МС превышает среднепопуляционные показатели почти в 3 раза: 19,2 % у страдающих МС против 6,5 % в среднем [7, 13].

С учетом тромбофилической составляющей МС, открываются новые резервы оптимизации ведения беременности и безопасного родоразрешения у пациенток с МС, направленные на устранение тромбофилии, как возможно основного фактора патологического течения беременности. В современном акушерстве с этой целью применяют низкомолекулярные гепарины [4].

Цель: оптимизация принципов ведения беременности и родов женщин с метаболическим синдромом с учетом современных сведений о патогенезе этих осложнений.

Материал и методы. Основную группу (n=48) составили беременные с МС. Всем беременным при постановке диагноза использовали критерии Международной Федерации Диабета (IDF, 2009): 2 и более из 3 основных критериев (наличие АГ, инсулинорезистентности, дислипидемии) и дополнительный — ИМТ >25кг/м² (накануне беременности), возраст более 40 лет и СПКЯ в анамнезе.

Всем женщинам основной группы (А) проводилась коррекция гестационных осложнений с назначением низкомолекулярных гепаринов (НМГ) в составе комплексного лечения в сроке беременности 18–20, 28–32, 34–36 недель беременности (в течение 14 дней).

Для определения основных акушерских осложнений у беременных с МС был проведен ретроспективный анализ 42 индивидуальных карт беременных и рожениц с АГ, ГСД, и/или дислипидемией при избытке массы тела или ожирении (накануне беременности), которые составили группу сравнения. Беременные находились на разных сроках гестации, проводилась клиническая оценка течения гестационного процесса и исход родов, перинатальные исходы. Коррекция геста-

ционных осложнений пациенткам этой группы проводилась без назначения низкомолекулярных гепаринов в составе комплексного лечения.

В контрольную группу (С) вошли 31 беременная с физиологическим течением гестационного процесса.

Проводилась оценка частоты основных осложнений гестационного процесса и родов. Частота возникновения основных акушерских осложнений сравнивалась между двумя группами беременных с МС (группы А и В) и группой контроля (группа А и С). Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью компьютерной базы данных MS Excel, пакета прикладных программ «Statistica 10.0».

Результаты исследования в зависимости от распределения признаков обработаны методами непараметрического анализа с использованием критериев: χ^2 , точечного критерия Фишера F. Для описания средних значений использовали среднее арифметическое значение (М) в виде: $M \pm m$, где М — среднее, m — стандартная ошибка среднего; данные представляли в виде медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q_{25} – Q_{75}).

Статистически достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Полученные результаты. При анализе структуры и частоты развития основных акушерских осложнений были получены результаты, представленные в таблице 1.

Таблица 1 — Осложнения гестационного процесса в основной, группе контроля и группе ретроспективного анализа

Гестационные осложнения	Количество беременных группы А, n=48	Количество беременных В, n=42	Количество беременных группы контроля (С), n=31	Достоверность различий
Угрожающий выкидыш	56,3 (27)	66,7 (28)	12,9 (4)	$F_{A-C}=0,1$ $p=0,000$
Угрожающие преждевременные роды	29,2 (14)	47,6 (20)	12,9 (4)	–
Истмико-цервикальная недостаточность	18,8 (9)	33,3 (14)	3,2 (1)	–
Сочетанный гестоз на фоне МС	25 (12)	57,1(24)	3,2(1)	$F_{A-B}=0,3$ $p=0,002$ $F_{A-C}=-0,3$ $p=0,008$
ПЭ средней степени тяжести	18,8 (9)	40,5(17)	0,0 (0)	$F_{A-B}=0,2$ $p=0,023$ $F_{A-C}=-0,3$ $p=0,009$
Тяжелая ПЭ	2,08 (1)	7,14 (3)	0,0 (0)	–
ХФПН	27,1 (13)	90,5 (38)	6,5 (2)	$F_{A-B}=0,6$ $p=0,000$ $F_{A-C}=-0,3$ $p=0,016$
СЗРП	4,2 (2)	16,7 (7)	0,0 (0)	–
Маловодие	6,3 (3)	14,3 (6)	0,0 (0)	–
Многоводие	8,3 (4)	16,7 (7)	0,0 (0)	–
ХВГП	10,4 (5)	26,2 (11)	3,2 (1)	–

По результатам анализа течения гестационного периода была выявлена высокая частота угрозы прерывания беременности на ранних сроках — угрожающий выкидыш в 56,3%, что можно связать с нарушением имплантации и инвазии трофобласта, свойственных МС [10]. Патологическая плацентация может способствовать формированию фетоплацентарной недостаточности, которая была выявлена у 27,1% беременных основной группы. У 2 женщин внутриутробной гипоксии и хронической фетоплацентарной недостаточности (стадия декомпенсации) явились показаниями к досрочному родоразрешению (28 недель и 36,4 недели). У 1 женщины хроническая фетоплацентарная недостаточность, в стадии декомпенсации, привела к антенатальной гибели плода в 38 недель.

Патологическая плацентация в дальнейшем это может приводить к формированию ИЦН — в 18,8% ($p>0,05$) высокой частоте угрозы преждевременных родов — в 29,2% ($p>0,05$).

Наиболее грозным осложнением гестационного процесса является преэклампсия (ПЭ) и эклампсия. Течение преэклампсии на фоне экстрагенитальной патологии идет более агрессивно и тяжелее поддается коррекции [13]. Преэклампсия средней степени развилась у 9 (18,8%) беременных в группе А, и только у 1 женщины это явилось показанием для досрочного родоразрешения (36,3 недель). В остальных случаях адекватная терапия позволила пролонгировать беременность до сроков доношенной (37–40 недель).

Тяжелая преэклампсия на фоне МС развилась у 1 (2,1%) беременной в основной группе в сроке беременности 25–26 недель. Длительное упорное течение, не поддающееся медикаментозной коррекции, послужило показанием для досрочного родоразрешения в этом сроке беременности.

При сравнении гестационных осложнений основной группе и в группе контроля зарегистрировано статистически значимое увеличение показателей в группе (А) по частоте развития хронической фетоплацентарной недостаточности ($F_{A-C}=-0,3$ $p=0,016$), сочетанного гестоза на фоне МС и ПЭ средней степени тяжести ($F_{A-C}=-0,3$ $p=0,008$ и $F_{A-C}=-0,3$ $p=0,009$ соответственно), частоте угрожающего выкидыша ($F_{A-C}=0,1$ $p=0,000$).

По результатам проведения 2-х недельного лечения, с включением НМГ (Фрагмин) зарегистрировано статистически значимое уменьшение частоты развития фетоплацентарной недостаточности на 63,4% ($F_{A-B}=0,6$ $p=0,000$), частоты сочетанного гестоза на фоне МС на 32,1% ($F_{A-B}=0,3$ $p=0,002$), а также частоты развития преэклампсии средней степени на 27,1% ($F_{A-B}=0,2$ $p=0,023$). При анализе осложнений родового акта у беременных основной группы (А), группы контроля (С), а также группы ретроспективного анализа (В) были получены результаты, представленные в таблице 2.

Таблица 2 — Осложнения родов и послеродового периода у беременных основной группы (А), группы контроля (С), а также группы ретроспективного анализа (В)

Осложнения в родах	Группа А, n=48	Группа В, n=42	Группа С, n=31	Достоверность различий
Первичная или вторичная слабость родовой деятельности	6,3 (3)	21,4 (9)	3,2 (1)	$F_{А-В}=0,2$ $p=0,035$
Преждевременные роды	10,4 (5)	42,9 (18)	3,2 (1)	$F_{А-В}=0,4$ $p=0,000$
Преждевременное излитие околоплодных вод	4,2 (2)	16,7 (7)	3,2 (1)	—
Острая внутриматочная гипоксия плода	6,3 (3)	11,9 (5)	3,2 (1)	—
Задержка доли последа	4,2 (2)	14,3 (6)	6,5 (2)	—
Кесарево сечение	58,3 (28)	59,5 (25)	12,9 (4)	$F_{А-С}=-0,5$ $p=0,000$
Кровотечение в 3 периоде родов	2,1 (1)	11,9 (5)	3,2 (1)	—
Крупный плод	4,2 (2)	9,5 (4)	9,7 (3)	—
Патологический прелиминарный период	6,3 (3)	45,2 (19)	3,2 (1)	$F_{А-В}=0,5$ $p=0,000$

В группе В беременных МС (ретроспективный анализ) наиболее частыми осложнениями родов были следующие: преждевременные роды — в 42,9%, патологический прелиминарный период — в 45,2%, первичная или вторичная слабость родовой деятельности — в 21,4%, преждевременное излитие околоплодных вод — в 16,7%, острая внутриматочная гипоксия плода — 11,9%.

Анализ осложнений родового акта показал, что применение низкомолекулярных гепаринов в составе комплексного лечения пациенток с метаболическим синдромом, позволяет снизить частоту развития осложнений родового акта: количество преждевременных родов на 32,5% ($F_{А-В}=0,4$ $p=0,000$), аномалий родовой деятельности (первичной или вторичной слабости родовой деятельности) на 15,1% ($F_{А-В}=0,2$ $p=0,035$), патологического прелиминарного периода на 38,9% ($F_{А-В}=0,5$ $p=0,000$).

При сравнении осложнений родового акта группы контроля (группа С) и основной группы беременных с МС (группа А) статистически значимые отличия получены только по частоте оперативного родоразрешения женщин — 58,3% ($F_{А-С}=-0,5$ $p=0,000$).

Среди причин оперативного родоразрешения беременных основной группы (А) преобладали следующие: ОАА (оперированная матка, неполноценность рубца на матке) — 21,4% (6) и развитие гестоза на фоне МС в сочетании с развитием хронической фетоплацентарной недостаточности (стадия субкомпенсации) — в 17,8% (5).

Перинатальный исход беременности и родов у женщин с МС. 89,6% (43) беременных основной группы были родоразрешены в срок доношенной беременности. Средний срок родоразрешения составил $38,3 \pm 0,38$ недели.

У 10,4% (5) беременных основной группы роды были преждевременные. У 1 пациентки с двойней роды в 36,4 недель, дети переданы на 2 этап выхаживания. 2 женщины были родоразрешены по поводу средней и тяжелой преэклампсии, не поддающейся медикаментозной коррекции (срок беременности 36,3 и 25,4 недели соответственно).

2 женщины основной группы были родоразрешены досрочно из-за развития ХВГП, ХФПН (стадии декомпенсации) в сроке беременности 28 и 36,4 недели.

Средние значения массы тела 4 новорожденных, родившихся в результате преждевременных родов у 3 женщин основной группы (А) в сроке 36–37 недель составили $2644 \pm 192,1$ г, (min 2190,0 — max 3110,0 г).

Преждевременные роды 2 женщин основной группы в сроке гестации 28 недель и 25–26 недель закончились рождением 2 новорожденных с критически низкой массой тела (850,0 и 750,0 г), на 5 минуте жизни взяты на ИВЛ и переведены в ОИТРН. Один из новорожденных умер на 20 сутки в результате глубокой недоношенности и развившихся осложнений.

В основной группе родилось 45 доношенных детей (один из детей при сроке гестации до 37 недель не имел признаков недоношенности или незрелости), средняя масса тела при рождении составила $3303,9 \pm 59,0$ г.

Срочными родами завершились 100% беременностей контрольной группы.

Не было выявлено статистически значимых отличий в исследуемых показателях при сравнении массы тела новорожденных основной ($3145,9 \pm 89,0$ г) и контрольной групп ($U=612,5$ $p=0,187$).

При проведении статистического анализа оценки состояния новорожденного по шкале Апгар на 1 и 5 минуте выявлены значимые отличия в показателях основной и контрольной групп ($F=0,5$ $p=0,009$).

Выводы

1. Становление фетоплацентарного комплекса у беременных с МС происходит в условиях тромбофилии, обусловленной активацией свертывания крови (повышение активности VII фактора свертывания крови, повышение содержания ингибитора активатора плазминогена -1 и фибриногена) и агрегации тромбоцитов, снижением активности фибринолиза, наличием повреждения эндотелия, генетической предрасположенностью в гене PAI-1, в гене фибриногена, что приводит к нарушению имплантации, инвазии трофобласта и плацентации.

2. Течение беременности и родов при МС осложнилось угрозой выкидыша в 56,3% ($F=0,1$ $p=0,000$), сочетанным гестозом на фоне МС в 25% и преэклампсией средней степени в 18,8% ($F=-0,3$ $p=0,008$; $F=-0,3$ $p=0,009$ соответственно) и ХФПН в 27,1% ($F=-0,3$ $p=0,016$); оперативным родоразрешением в 58,3% ($F_{A-C}=-0,5$ $p=0,000$).

3. Применение низкомолекулярных гепаринов в составе комплексного лечения у пациенток с метаболическим синдромом позволяет снизить частоту развития осложнений беременности и родового акта: уменьшить частоту развития фетоплацентарной недостаточности на 63,4% ($F_{A-B}=0,6$ $p=0,000$), частоту сочетанного гестоза на фоне МС на 32,1% ($F_{A-B}=0,3$ $p=0,002$), а также частоту развития преэклампсии средней степени на 21,7% ($F_{A-B}=0,2$ $p=0,023$); уменьшить количество преждевременных родов на 32,5% ($F_{A-B}=0,4$ $p=0,000$), аномалий родовой деятельности (первичной или вторичной слабости родовой деятельности) на 15,1% ($F_{A-B}=0,2$ $p=0,035$), частоту развития патологического прелиминарного периода на 38,9% ($F_{A-B}=0,5$ $p=0,000$).

Литература

1. Бериханова, Р. Р. Особенности течения беременности, родов, послеродового периода у пациенток с метаболическим синдромом: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / Бериханова Р. Р.; Саратов. Гос. Мед. Ун-т. — Волгоград, 2009. — 22 с.
2. Бицадзе, В.О. Патогенетическое обоснование и возможности применения НМГ в акушерской практике / В.О. Бицадзе, А.Д. Макацария // Акушерство и гинекология.— 1999.— № 2. — С. 37–41.
3. Макацария, А. Д. МС и тромбофилия в акушерстве и гинекологии / Е. Б. Пшеничникова, Т. Б. Пшеничникова, О. В.Бицадзе; М: МИА, 2006.— 477с.
4. Макацария, А. Д. Основная стратегия ведения беременности, родов, послеродового периода у беременных с риском ТЭО / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе, // Медицинская парорама.— 2002. — № 7. — С. 52–54.
5. Макацария, А. Д. Тромбофилические состояния в акушерстве. / Макацария А.Д., О.В. Бицадзе [и др.] // Практ. М., 2001. — 219 — 285 с.
6. Метаболический синдром и тромбофилия в акушерстве и гинекологии / А. Д. Макацария [и др.]. — М.: МИА, 2006. — 480 с.
7. Невынашивание беременности: руководство для практикующих врачей. / В. М. Сидельникова, Г. Т. Сухих — М.: МИА, 2010. — 986 с.
8. Особенности течения беременности, родов, послеродового и раннего неонатального периода у женщин с метаболическим синдромом / Н. В. Стрижова [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2004. — № 6. — С. 22–24.
9. Передеряева, Е. Б. Основные принципы ведения беременности и безопасного родоразрешения у женщин с метаболическим синдромом: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Е. Б. Передеряева // Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова — Москва, 2006. — 127 с.
10. Пшеничникова, Е. Б. ММА им. Н.М. Сеченова. МС и тромбофилия состояния высокого риска у беременных / Е. Б. Пшеничникова, Т. Б. Пшеничникова, А. Д. Макацария // РМЖ.. — 2006.— специальный выпуск — С.53–60.
11. Саркисова, А.В. Течение беременности и родов у женщин с метаболическим синдромом: дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / А.В. Саркисова; Российский Государственный медицинский университет — Саркисова А. В. Москва, 2004. —70 с.
12. Тетруашвили, Н. К. Ранние потери беременности (иммунологические аспекты, пути профилактики и терапии): автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.01; Н. К. Тетруашвили; Науч. центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В. И. Кулакова Федер. агентства по высокотехнологич. мед. помощи. — 2008. — 48 с.
13. James, M. F. Magnesium in obstetrics. / M. F. James // Best Pract. and Res. Clin. Obst. and Gyn. — Vol. 24, № 3. — 2010. — P. 327–337.
14. Manyemba, J. Magnesium sulphate for eclampsia: putting the evidence into clinical practice / J. Manyemba // Cent. Afr. J. Med. — 2000. — № 46, № 6. — P. 166–169.

THE COURSE OF PREGNANCY AND CHILDBIRTH AT WOMEN WITH THE METABOLIC SYNDROME (MS)

S. I. Michalevich¹, A.V.Yeshenko²

¹ Belorussian Academy of postgraduate education, Minsk

² Republic scientific practical center «Mother and child», Minsk

Summary. The course of pregnancy with metabolic syndrome (MS) is connected with high risk of development of various complications of gestational process. Development the preventive measures of complications of pregnancy and childbirth taking into account modern ideas of the mechanism of their emergence takes a leading place in obstetrics.

ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЯ ДЕПРЕССИИ У ПАЦИЕНТОВ ПО ШКАЛЕ БЕКА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ АНАЛЬГЕЗИИ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ

Недень Л.Ч., Ходжаев А.В.

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

Резюме. В статье изложены особенности психологического статуса женщин, родоразрешенных операцией кесарева сечения. Описаны изменения уровня депрессии по шкале Бека в послеродовом периоде в зависимости от послеоперационной анальгезии.

Ключевые слова: психологический статус, депрессия, послеоперационная анальгезия.

Введение. Психологические аспекты родоразрешения включают моральное удовлетворение женщины родами, формирование взаимоотношений матери и новорожденного, отношение к последующим беременностям и родам, сексуальные отношения между родителями после родов, формирование новых взаимоотношений в семье и обществе [1, 2, 4, 5, 6]. Пограничная психическая патология, по данным разных авторов, встречается у 10–79,3% беременных [3]. Многие исследователи отмечают частоту осложнений беременности и родов у этих женщин [7, 8, 9, 10]. Особенно высок у них процент кесарева сечения и оперативных пособий при родах через естественные родовые пути, а также большая частота патологии новорожденных [6].

Важным фактором, влияющим на психологическое состояние женщины при родоразрешении, является «страх боли» как перед родами, так и перед операцией кесарева сечения [11, 12]. Боль в настоящее время рассматривается как одна из наиболее значимых проблем, имеющих не только медицинское значение, но и неблагоприятные социально-экономические последствия. По данным литературы, от выраженного болевого синдрома в послеоперационном периоде страдают от 30 до 75% пациентов (Овечкин А. М., 2000; Harmer M., Davies K, 1998; Neugebauer E., 1998; Carr D, Goudas L., 1999; Chauvin M., 1999; Dolin S., 2002; Seers K, 2004).

В связи с вышеизложенным, разработка и внедрение в практику комплексного метода послеоперационной анальгезии операции кесарева сечения с использованием новых технологий, позволит уменьшить страдания пациента, улучшить психологическое состояние пациента, снизить частоту послеоперационных осложнений и улучшить исходы беременности и родов для матери и плода, что в свою очередь будет способствовать решению демографических проблем.

Цель исследования. Изучить и сравнить уровень депрессии по шкале Бека у пациентов при операции кесарева сечения в зависимости от использования послеоперационной анальгезии.

Материал и методы исследования. После получения письменного согласия пациента на основе полной информированности, нами изучено состояние физического статуса у 181 пациентки, родоразрешенных путем операции кесарева сечения.

В зависимости от варианта проводимого обезболивания пациенты были разделены на две группы:

I группа — 61 пациент, которым послеоперационная анальгезия осуществлялась путем введения 20 мл 0,25% раствора бупивакаина в подпапоневротиическое пространство через мультипоровый катетер и внутримышечного введения НПВС (кеторолак трометамин).

II группа — 59 пациентов, которым обезболивание проводилось путем введения 20 мл 0,5% раствора бупивакаина в подпапоневротиическое пространство через мультипоровый катетер и внутримышечного введения НПВС (кеторолак трометамин).

Группой сравнения (III) являлся 61 пациент, которым с целью купирования послеоперационного болевого синдрома применяли внутримышечное введение тримеперидина (промедол).

В исследование не входили женщины после экстракорпорального оплодотворения, с многоплодной беременностью, с наличием длительного бесплодия в анамнезе, а также родоразрешенные в сроке беременности до 37 недель.

Для решения поставленных задач все пациенты каждой из групп исследования была разделены на две клинические подгруппы в зависимости от использованного метода анестезии. Подгруппа А (IA, IIA, IIIA) была сформирована из пациентов, которым проводилось спинальная анестезия (СА). Подгруппа В (IB, IIB, IIIB) — пациенты, которым проводилась многокомпонентная сбалансированная анестезия с искусственной вентиляцией легких через эндотрахеальную трубку (МСА+ИВЛ).

В каждой подгруппе исследования были пациенты, которым были выполнены как плановые, так и экстренные операции кесарева сечения (таблица 1).

Таблица 1 – Распределение пациентов по срокам выполнения операций

Группа исследования (число пациентов, n)	Подгруппа исследования (число пациентов, n)	Сроки выполнения операций	Число пациентов, n
I n=61	IA n=31	Плановые	n=22
		Экстренные	n=9
	IB n=30	Плановые	n=22
		Экстренные	n=8
II n=59	IIA n=31	Плановые	n=22
		Экстренные	n=9
	IIB n=28	Плановые	n=20
		Экстренные	n=8
III n=61	IIIA n=32	Плановые	n=23
		Экстренные	n=9
	IIIB n=29	Плановые	n=20
		Экстренные	n=9

Все женщины обследованы с помощью общих клинических методов (анамнез, осмотр). В работе также использованы методы специальной клинической диагностики (акушерские, психологические и психометрические), инструментальной диагностики (УЗИ матки, плода, внутренних органов, фетометрия, доплерометрия, кардиотокография и др.) и лабораторного обследования (в соответствии с нормативными документами).

Методика проведения послеоперационной анальгезии описана в инструкции по применению: «Методика регионарной подапоневротической анальгезии после операции кесарева сечения» № 046–0511 утвержденная Министерством Здравоохранения Республики Беларусь от 24.06.2011 года.

Для определения наличия и тяжести депрессивных состояний использовалась шкала депрессии Бека. Шкала депрессии Бека (Beck Depression Inventory) предложена А.Т. Беком в 1961 г. и разработана на основе клинических наблюдений, позволивших выявить ограниченный набор наиболее релевантных и значимых симптомов депрессии и наиболее часто предъявляемых пациентами жалоб. После соотнесения этого списка параметров с клиническими описаниями депрессии был разработан опросник, включающий в себя 21 категорию симптомов и жалоб. Каждая категория состоит из 4–5 утверждений, соответствующих специфическим проявлениям/симптомам депрессии. Эти утверждения ранжированы по мере увеличения удельного вклада симптома в общую степень тяжести депрессии. В соответствии со степенью выраженности симптома, каждому пункту присвоены значения от 0 (симптом отсутствует, или выражен минимально) до 3 (максимальная выраженность симптома). Некоторые категории включают в себя альтернативные утверждения, обладающие эквивалентным удельным весом. При интерпретации шкалы депрессии Бека учитывается суммарный балл по всем категориям: 0–9 — отсутствие депрессивных симптомов; 10–15 — легкая депрессия (субдепрессия); 16–19 — умеренная депрессия; 20–29 — выраженная депрессия (средней тяжести); 30–63 — тяжелая депрессия. Уровень выше 24 указывал на необходимость терапии. Целью лечения было достижение уровня депрессии ниже 10 баллов.

Результаты исследований обработаны статистически с использованием статистических программ Microsoft Excel, BIOSTAT [Primer of Biostatistics, S.A.Glantz] и STATISTICA 7.0. Использовались параметрические и непараметрические критерии статистики. Различия между величинами считали значимыми при величине ошибки менее 5% ($p < 0,05$). Результаты исследования представлены в виде: Me (25–75%), где Me — медиана, 25–75% — процентиля; p — достигнутый уровень значимости; n — объем анализируемой выборки.

Результаты. Мы протестировали обследованных пациентов за 1–2 суток до операции кесарева сечения. На наличие депрессивной симптоматики указали 57,4% (35) пациентов I группы и 57,6% (34) — II группы, в III группе сравнения — 55,7% (34) обследуемых женщин (таблица 2). Достоверных различий в исследуемых группах не выявлено, $p > 0,05$.

Уровень депрессии выше 10 баллов отмечался в 56,9% случаев наблюдения (103 пациента). Распределение по подгруппам было следующим: в подгруппе IA — 58,1% (18 пациентов), в подгруппе IB — 56,7% (17 пациентов), в подгруппе IIA — 58,1% (18 пациентов), в подгруппе IIB — 57,2% (16 пациентов).

Таблица 2 — Наличие депрессивной симптоматики по шкале депрессии Бека в группах исследования до операции, абсолютное количество (%)

Наличие депрессивной симптоматики	Группы исследования		
	I n=61	II n=59	III n=61
< 10 баллов	26 (42,6%)	25 (42,4%)	27 (44,3%)
≥ 10 баллов	35 (57,4%)	34 (57,6%)	34 (55,7%)

В подгруппе сравнения IIIА уровень депрессии свыше 10 баллов наблюдался у 56,3% (18 пациентов) и в подгруппе сравнения IIIВ у 55,2% (16 пациентов) (таблица 3). Достоверных различий по уровню депрессии между подгруппами не выявлено, $p>0,05$.

Депрессия выше 10 баллов отмечался во всех подгруппах родоразрешенных путем операции кесарева сечения в плановом порядке: в подгруппе IA — 68,2% (15), в подгруппе IB — 68,2% (15), в подгруппе IIА — 72,7% (16), в подгруппе IIВ — 70% (14). В подгруппах сравнения IIIА и IIIВ уровень депрессии выше 10 баллов отмечается у женщин, родоразрешенных операцией кесарева сечения в плановом порядке 69,6% (16) и 70,0% (14) соответственно. Достоверных различий по уровню тревоги между подгруппами при плановых операциях не было выявлено, $p>0,05$.

Уровень депрессии ниже 10 баллов отмечался чаще при родоразрешении путем операции кесарева сечения в экстренном порядке. Так, уровень депрессии ниже 10 баллов при экстренном родоразрешении отмечался в подгруппе IA — 66,7% (6 пациентов), в подгруппе IIА — 77,8% (7 пациентов), в подгруппах IB и IIВ по 75% (6 пациентов). В подгруппах сравнения уровень депрессии ниже 10 баллов отмечается у 77,8% (7 пациентов) женщин в каждой из подгрупп, родоразрешенных операцией кесарева сечения в экстренном порядке. Достоверных различий по уровню депрессии между подгруппами при экстренных операциях не было выявлено, $p>0,05$.

Таблица 3 – Наличие депрессивной симптоматики по шкале депрессии Бека в подгруппах исследования до операции, абсолютное количество (%)

Наличие депрессивной симптоматики	Пациенты по группам и подгруппам исследования					
	I, n=61		II, n=59		III, n=61	
	IA, n=31	IB, n=30	IIА, n=31	IIВ, n=28	IIIА, n=32	IIIВ, n=29
< 10 баллов, всего	13 (41,9%)	13 (43,3%)	13 (41,9%)	12 (42,9%)	14 (43,7%)	13 (44,8%)
В том числе при плановой операции	7 (31,8%)	7 (31,8%)	6 (27,3%)	6 (30,0%)	7 (30,4)	6 (30,0%)
В том числе при экстренной операции	6 (66,7%)	6 (75,0%)	7 (77,8%)	6 (75,0%)	7 (77,8%)	7 (77,8%)
≥ 10 баллов всего	18 (58,1%)	17 (56,7%)	18 (58,1%)	16 (57,2%)	18 (56,3%)	16 (55,2%)
В том числе при плановой операции	15 (68,2%)	15 (68,2%)	16 (72,7%)	14 (70,0%)	16 (69,6%)	14 (70,0%)
В том числе при экстренной операции	3 (33,3%)	2 (25,0%)	2 (22,2%)	2 (25,0%)	2 (22,2%)	2 (22,2%)

На 7-е сутки послеоперационного периода отмечалось достоверное снижение депрессивного эпизода у пациентов, получавших послеоперационную анальгезию с использованием раствора бупивакаина в подапоневротическое пространство в сочетании с использованием кеторолака трометамин, в сравнении с дооперационным уровнем, с 57,4% (35 пациентов) до 4,9% (3 пациента) в I группе, с 57,6% (34 пациента) до 8,5% (5 пациентов) во II группе, $p < 0,05$ (таблица 4).

В группе сравнения, получавшей в послеоперационном периоде наркотические анальгетики, аномальный уровень депрессии так же достоверно снизился с 55,7% (34 пациента) до 24,6% (15 пациентов), $p < 0,05$.

Выявлена достоверно значимая разница в количестве женщин с депрессивной симптоматикой после операции между основными группами исследования и группой сравнения, $p < 0,05$. Между группой I и II не выявлено достоверно значимой разницы в количестве пациентов с депрессивной симптоматикой в послеоперационном периоде, $p > 0,05$.

Таблица 4 — Наличие депрессивной симптоматики по шкале депрессии Бека у пациентов на седьмые сутки после операции кесарева сечения, абсолютное количество (%)

Наличие депрессивной симптоматики	Группы исследования		
	I n=61	II n=59	III n=61
< 10 баллов	58 (95,1%)*	54 (91,5%)*	46 (75,4%)
≥ 10 баллов	3 (4,9%)**	5 (8,5%)**	15 (24,6%)

Примечание — P — вероятность справедливости нулевой гипотезы при сравнении числа пациентов из групп с соответствующим номером (классический критерий Хи-квадрат Пирсона (χ^2) или точный двусторонний тест Фишера

1. * — достоверные различия между группами I и III, $p < 0,05$,
2. ** — достоверные различия между группами II и III, $p < 0,05$.

Аномальный уровень депрессии выше 10 баллов на 7-е сутки послеоперационного периода снизился с 57,22% случаев (103 пациента) до 12,71% (23 пациента), в сравнении с дооперационным, $p < 0,05$.

Достоверное снижение уровня депрессии в на 7-е сутки после операции отмечалось в подгруппе IA — с 58,1% (18 пациентов) до 3,2% (1 пациент), в подгруппе IIА — с 58,1% (18 пациентов) до 6,5% (2 пациента), в подгруппе IB с 56,7% (17 пациентов) до 6,7% (2 пациента), в подгруппе IIВ — с 57,2% (16 пациентов) до 10,7% (3 пациента) (таблица 5), $p < 0,05$. В подгруппе сравнения IIIА уровень депрессии достоверно снизился с 56,3% (18 пациентов) до 25,0% (8 пациентов), в подгруппе IIIB — с 55,2% (16 пациентов) до 24,1% (7 пациентов), $p < 0,05$.

Таблица 5 – Наличие депрессивной симптоматики по шкале депрессии Бека у пациентов на седьмые сутки после операции кесарева сечения, абсолютное количество (%)

Наличие депрессивной симптоматики	Группы и подгруппы исследования					
	I, n=61		II, n=59		III, n=61	
	IA, n=31	IB, n=30	IIA, n=31	IIB, n=28	IIIA, n=32	IIIB, n=29
< 10 баллов, всего	30 (96,8%)*	28 (93,3%)	29 (93,5%)	25 (89,3%)	24 (75,0%)	22 (75,9%)
В том числе при плановой операции	21 (95,5%)	20 (90,9%)	20 (90,9%)	17 (85,0%)	16 (69,6%)	14 (70,0%)
В том числе при экстренной операции	9 (100,0%)	8 (100,0%)	9 (100,0%)	8 (100,0%)	8 (88,9%)	8 (88,9%)
≥ 10 баллов, всего	1 (3,2%)*	2 (6,7%)	2 (6,5%)	3 (10,7%)	8 (25,0%)	7 (24,1%)
В том числе при плановой операции	1 (4,5%)	2 (9,1%)	2 (9,1%)	3 (15,0%)	7 (30,4%)	6 (30,0%)
В том числе при экстренной операции	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (11,1%)	1 (11,1%)

Примечание: * — достоверные различия между подгруппами IA и IIIA, $p < 0,05$.

Аномальный уровень депрессии выше 10 баллов в послеоперационном периоде снизился с 87,38% случаев (90 пациентов) до 20,38% (21 пациент) при плановом родоразрешении путем операции кесарева сечения и с 12,62% (13 пациентов) до 1,94% (2 пациента) при родоразрешении в экстренном порядке.

При плановой операции кесарева сечения отмечается достоверное снижение уровня депрессии в послеоперационном периоде в подгруппе IA с 68,2% (15 пациентов) до 4,5% (1 пациент), в подгруппе IB — с 68,2% (15 пациентов) до 9,1% (2 пациента), в подгруппе IIA — с 72,7% (16 пациентов) до 9,1% (2 пациента), в подгруппе IIB — с 70,0% (14 пациентов) до 15,0% (3 пациента), $p < 0,05$. В подгруппах сравнения IIIA и IIIB также отмечалось достоверное снижение уровня депрессии при плановых операциях с 69,6% (16 пациентов) до 30,4% (7 пациентов) и с 70,0% (14 пациентов) до 30,0% (6 пациентов) соответственно, $p < 0,05$.

При экстренном родоразрешении путем операции кесарева сечения пациентов с аномальным уровнем депрессии в послеоперационном периоде в основных подгруппах не было, а в подгруппах сравнения IIIA и IIIB количество пациентов с аномальным уровнем депрессии снизилось с 22,2% (2 пациента) до 11,1% (1 пациент) в каждой. Во всех подгруппах исследовании не была выявлена достоверно значимая разница в количестве пациентов с нормальным и аномальным уровнем депрессии до и после операции при экстренном родоразрешении, $p > 0,05$.

Были выявлены достоверные различия по уровню депрессии в послеоперационном периоде между подгруппами IA и IIIA, $p < 0,05$. Между остальными подгруппами исследования по уровню депрессии достоверно значимых различий не выявлено в послеоперационном периоде, $p > 0,05$.

В послеоперационном периоде не были выявлены достоверные различия по уровню депрессии между подгруппами исследования в плановом и экстренном родоразрешении путем операции операцией кесарева сечения, $p > 0,05$.

В подгруппах исследования не выявлено достоверно значимых различий аномального уровня депрессии между плановым и экстренным родоразрешением в послеоперационном послеродовом периоде, $p > 0,05$.

Выводы

1. Беременные с предстоящим родоразрешением путем операции кесарева сечения имеют депрессивные состояния в 56,9% случаев при отсутствии межгрупповых различий, $p > 0,05$.

2. Перед родоразрешением операцией кесарева сечения в плановом порядке у беременных депрессивная симптоматика в 6,9 раз чаще, чем при экстренном родоразрешении, $p < 0,05$.

3. Использование в послеоперационном периоде подапневротической анальгезии позволило достоверно снизить на 7-е сутки уровень депрессивной симптоматики в 8,6 раза по сравнению с исходным до операции, $p < 0,05$.

4. При использовании наркотических анальгетиков отмечено снижение на 7-е сутки после операции уровня депрессивной симптоматики 2,3 раза по сравнению с исходным до операции, $p < 0,05$.

5. Выявлена достоверная положительная динамика показателей уровня депрессии у пациентов основных групп исследования по сравнению с группой пациентов, обезболивание которых проводилось с использованием наркотических препаратов, $p < 0,05$.

Литература

1. Абрамченко, В.В. Патологический прелиминарный период : рук. для врачей / В.В. Абрамченко. — СПб. : Элби-СПб, 2006. — 287 с.

2. Абрамченко, В.В. Психосоматическое акушерство / В.В. Абрамченко. — СПб. : Со-тис, 2001. — 320 с.

3. Агеева, И.А. Роль перинатальной патологии в формировании школьной дезадаптации у детей с минимальной мозговой дисфункцией / И.А. Агеева // Перинатальная психология и медицина : сб. материалов конф. по перинат. психологии. — СПб., 2001. — С. 45–49.

4. Акушерство : справ. Калифорн. ун-та / под ред. К. Нисвандера, А. Эванса. — М. : Практика, 1999. — 704 с.

5. Александрина, Е.В. Коррекция психологического состояния перед родами в условиях акушерского стационара / Е.В. Александрина, А.Г. Денисов // Сборник трудов ВМА. — Волгоград, 1997. — Т. 53, Вып. 4. — С. 15.

6. Алилова, И.И. Дифференцированная комплексная терапия патологического прелиминарного периода и перинатальные исходы : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / И.И. Алилова ; Дагест. науч. центр РАМН, Дагест. гос. мед. акад. — Волгоград, 2006. — 26 с.

7. Аммон, Г. Психосоматическая терапия / Г. Аммон. — СПб. : Речь, 2002. — 236 с.

8. Анохин, П.К. Эмоциональное напряжение как предпосылка к развитию неврогенного заболевания / П.К. Анохин // Вестн. АМН СССР. — 1995. — № 6. — С. 17–23.

9. Ариас, Ф. Беременность и роды высокого риска : пер. с англ. / Ф. Ариас. — М. : Медицина, 1989. — 655 с.

10. Архангельский, А.Е. Патология нервной системы и беременность : автореф. дис. докт. мед. наук : 14.00.13 / А.Е. Архангельский ; Воен.-мед. акад., ин-т акушерства и гинекологии им. Д.О. Отто РАМН. — СПб., 1999. — 36 с.

11. Дуда, И.В. Методы диагностики и коррекции психического состояния у женщин с угрозой невынашивания беременности: метод. рекомендации / И.В. Дуда, С. Л. Якутовская, Е. В. Ласая. — Минск, 2002. — 28 с.

12. Кулаков В.И. Кесарево сечение / В.И. Кулаков, Е.А. Чернуха, Л.М. Комиссарова — М.: Триада-Х, 2004 -320 с.

CHANGES IN THE LEVEL OF DEPRESSION IN PATIENTS ON A SCALE BECK DEPENDING ON POSTOPERATIVE ANALGESIA CESAREAN

Summary. The article describes the characteristics of the psychological status of women, cesarean delivery. We describe the changes in the level of depression on a scale Beck in the postpartum period, depending on the postoperative analgesia.

Keywords: psychological status, depression, post-operative analgesia.

ВЛИЯНИЕ ВИДА АНАЛЬГЕЗИИ НА ТЕЧЕНИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА ОПЕРАЦИИ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ У БЕРЕМЕННЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ I ТИПА

Недень Л.Ч., Римашевский В.В.

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

Резюме. В статье изложены особенности гемодинамики, гемограммы, уровня сахара крови, показателей биохимического состава крови и коагулограммы у пациентов с сахарным диабетом I типа после операции кесарева сечения в зависимости от послеоперационной анальгезии.

Ключевые слова: кесарево сечение, послеоперационный период, гемодинамика, гемограмма, послеоперационная анальгезия, сахарный диабет.

Введение. Родоразрешение путем кесарева сечения — основная операция в акушерстве, которая входит в десятку наиболее болезненных оперативных вмешательств в хирургии после которой может ожидать также выраженный послеоперационный дискомфорт или боль. Эффективная послеоперационная анальгезия имеет ключевое значение для эффективного ведения послеоперационного периода, облегчения ранней активизации пациента, ухода за новорожденным (включая кормление грудью), стабильности углеводного обмена и профилактики осложнений послеоперационного периода. Проблема эффективного обезболивания у пациентов с СД является краеугольным камнем в ведении послеродового периода, поскольку стабилизация гликемии и метаболизма возможна только в условиях адекватной антиноцицептивной защиты.

Проблема послеоперационного болевого синдрома (ПБС) является актуальной не только для отечественной медицины. По оценкам специалистов не менее 39% пациентов, перенесших плановые и экстренные хирургические вмешательства, страдают от послеоперационной боли [1, 2]. Опрос пациентов показывает, что у 88% пациентов интенсивность боли является средней и высокой, а у 16% пациентов боль высокой интенсивности сохранялась в течение 72 часов после операции [3, 4, 5, 7]. Также по результатам мультицентрового исследования в Европейских странах от 38 до 46% пациентов после различных операций оценивали боль как «очень сильную», 82% пациентов покидают стационар «одного дня», испытывая сильную боль [1, 3, 4, 7].

Исследования Jin F., (2001), посвященные проблеме обезболивания после операций на брюшной полости, указывают, что монотерапия недостаточно эффективна. Согласно результатам исследований причиной неадекватного обезболивания пациентов в послеоперационном периоде служит назначение недостаточных доз опиоидных анальгетиков. До 40% пациентов требуют назначения опиоидов в дозах, превышающих стандартно рекомендуемые, что не может не сказаться на количестве нежелательных явлений, связанных с назначением больших доз опиоидов [5, 6].

Проблема обезболивания пациентов актуальна и значима практически ввиду нестандартного подхода ее решения. Выходом из ситуации может стать лишь сочтенное применение нескольких анальгетиков с разными механизмами действия и комбинацией методов их введения. В настоящее время эта общепризнанная концепция получила название мультимодальной анальгезии. Она позволяет достичь адекватной анальгезии при минимуме побочных эффектов [1, 7].

Наличие большого арсенала анальгетических средств в комбинации с различными путями и методами их введения дает возможность индивидуального выбора схемы мультимодальной анальгезии для каждого пациента. Однако в настоящее время остаются недостаточно освещенными вопросы безопасности и эффективности мультимодальной анальгезии, включающей нестероидное противовоспалительное средство, введенное внутримышечно, и местный анестетик длительного действия, введенный в рану через мультипоровый катетер после операции кесарева сечения, а также возможности продленных нейроаксиальных блокад [8, 9].

В связи с этим актуальны исследования по разработке и внедрению в клиническую практику патогенетически обоснованных методов, направленных на предотвращение развития послеоперационного болевого синдрома и значительное снижение его интенсивности путем использования местного анестетика длительного действия (бупивакаин), введенного в операционную рану, и НПВС (кеторолака трометамин) и продленной эпидуральной анальгезии у пациентов с СД после операции кесарева сечения. Также в доступной литературе нам не удалось найти данных о влиянии двухкомпонентных схем анальгезии, включающих местный анестетик длительного действия, введенного в операционную рану через мультипоровый катетер, и НПВС на показатели эндокринного стресс-ответа (уровень кортизола, глюкозы), гемодинамики, гемограммы на операционную травму.

Цель исследования: повышение эффективности медицинской помощи женщинам с СД после родоразрешения операцией кесарева сечения на основании разработки и внедрения методов обезболивания в послеоперационном периоде на основе продленной эпидуральной анальгезии и метода, включающего сочетанное использование местного анестетика длительного действия (бупивакаина), введенного в подпапоневротическое пространство, и нестероидного противовоспалительного лекарственного средства (кеторолак трометамин).

Задача исследования: провести сравнительный анализ влияния различных вариантов послеоперационной анальгезии при кесаревом сечении на динамику основных показателей системы кровообращения (частота сердечных сокращений, уровень артериального давления) и данных лабораторного мониторинга (гемограмма, биохимический анализ крови, коагулограмма) как косвенных показателей адекватности обезболивания.

Материал и методы исследования. Исследование проводилось на базе кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивного здоровья и анестезиологии и реаниматологии Государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последиplomного образования» (БелМАПО), научно-исследовательской лаборатории (НИЛ) БелМАПО (гормональной лаборатории), на базе родильного observationalного отделения и отделения анестезиологии и реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии для беременных, рожениц и гинекологических пациентов ГУ РНПЦ «Мать и дитя».

В работе представлены результаты проспективного анализа данных исследования историй родов, протоколов операций и наблюдения раннего послеоперационного периода у 181 беременной, подвергшейся родоразрешению путем операции кесарева сечения, как в плановом, так и в экстренном порядке, в период с 2008 по 2013 годы.

В зависимости от варианта проводимого обезболивания пациенты были разделены на две группы:

I группа — 61 пациент, которым послеоперационная аналгезия осуществлялась путем введения 20 мл 0,25% раствора бупивакаина в подпапоневротическое пространство через мультипоровый катетер и внутримышечного введения НПВС (кеторолак трометамин).

II группа — 59 пациентов с сахарным диабетом, которым обезболивание проводилось путем длительной эпидуральной инфузии 0,2% раствора ропивакаина с адьювантом суфентанилом из расчета 0,5мкг/мл раствора, скорость инфузии 6–8 мл/час.

Группой сравнения (III) являлся 61 пациент, которым с целью купирования послеоперационного болевого синдрома применяли внутримышечное введение тримеперидина (промедол) 80 мг/сутки.

Общими критериями включения и исключения пациентов в исследование были следующие:

Критерии включения:

– беременные с СД I типа в возрасте от 18 до 49 лет, методом родоразрешения которых была избрана операция кесарева сечения;

– состояние клинико-метаболической компенсации сахарного диабета;

– пациенты, от которых было получено информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

– пациенты с гиперчувствительностью к местным анестетикам;

– пациенты с наследственными тромбофилиями;

– пациенты с психическими заболеваниями;

– пациенты с выраженными заболеваниями сердца и сосудов, имеющие недостаточность кровообращения II ст. и более по NYHA.

Для решения поставленных задач все пациенты каждой из групп исследования была разделены на две клинические подгруппы в зависимости от использованного метода анестезии. Подгруппа А (IA, IА, IIIA) была сформирована из пациентов, которым проводилось спинальная анестезия (СА). Подгруппа В (IB, IВ, IIВ, IIIВ) — пациенты, которым проводилась многокомпонентная сбалансированная анестезия с искусственной вентиляцией легких через эндотрахеальную трубку (МСА+ИВЛ).

В каждой подгруппе исследования были пациенты, которым были выполнены как плановые, так и экстренные операции кесарева сечения (таблица 1).

Таблица 1 — Распределение пациентов по срокам выполнения операций

Группа исследования (число пациентов, n)	Подгруппа Исследования (число пациентов, n)
I n=61	IA, n=32
	IB, n=29
II n=59	IIA, n=28
	IIB, n=31
III n=61	IIIA, n=31
	IIIB, n=30

По количеству пациентов, количеству плановых и экстренных операций в подгруппах, группы исследования были сопоставимы, достоверных различий между группами не найдено, $p > 0,05$. По анализу данных изучения условий жизни,

вредных привычек, уровня образования, социального статуса и семейного положения группы наблюдаемых женщин были сопоставимы, достоверных различий между группами не найдено, $p>0,05$. Группы сопоставимы по возрасту, росту и весу, достоверных различий между группами не найдено, $p>0,05$. Группы сопоставимы по длительности времени операции и величине кровопотери ($p>0,05$).

Обследование, лечение, родоразрешение, показания к оперативному родоразрешению, ведение в послеоперационном периоде женщин осуществлялось в соответствии с «Клинические протоколы наблюдения беременных, рожениц, родильниц, диагностики и лечения в акушерстве и гинекологии», утвержденных приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 05.06.2007 года № 66.

Методики лечения и проведения послеоперационной анальгезии описаны в инструкциях по применению: «Методика регионарной подапоневротической анальгезии после операции кесарева сечения» № 046–0511 утвержденная Министерством Здравоохранения Республики Беларусь от 24.06.2011 года, «Лечение женщин с сахарным диабетом при беременности» №058–0622 утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 23.09.2011, и «Анестезиологическое обеспечение и интенсивная терапия женщин с сахарным диабетом при беременности» №035–0411 утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 23.06.2011 [10,11,12].

Результаты исследования. Важным принципом терапии раннего послеоперационного периода является стабилизация системной и органной гемодинамики и профилактика развития дыхательных нарушений у пациентов [13, 14, 15, 16]. Основные показатели гемодинамики в послеоперационном периоде у обследованных пациентов представлены в таблицах 2 — 4.

Таблица 2 — Динамика ЧСС на этапах исследования у пациентов, (ударов в минуту, Me (25Q-75Q))

Подгруппы исследования	Этап исследования			
	до операции	через 12 часов после операции	через 24 часа после операции	через 48 часов после операции
IA n=32	72,0 (67,0–74,0)	77,0 (73,0–80,0)	72,0 (69,0–74,0)	68,0 (66,0–71,0)
IIA n=28	72,5 (72,0–74,0)	77,0 (75,0–80,0)	73,0 (68,0–76,0)	69,5 (68,0–72,0)
IIIA n=31	70,0 (64,0–72,0)	85,5 (82,0–88,0)	78,0 (75,0–82,0)	68,0 (64,5–72,5)
IV n=29	68,0 (68,0–72,0)	74,0 (72,0–77,0)	71,0 (69,0–72,0)	69,0 (67,0–71,0)
IVB n=31	71,5 (68,0–72,0)	76,5 (74,0–78,0)	71,5 (70,0–73,5)	70,5 (65,0–72,0)
IIIB n=30	68,0 (66,0–72,0)	85,0 (83,0–87,0)	78,0 (76,0–82,0)	72,0 (71,0–74,0)
Достоверность различий (p)	$P_{IA-IIA}>0,05$ $P_{IIA-IIIA}>0,05$ $P_{IIA-IV}>0,05$ $P_{IVB-IIIB}>0,05$ $P_{IVB-IV}>0,05$	$P_{IA-IIA}<0,05$ $P_{IIA-IIIA}<0,05$ $P_{IIA-IV}>0,05$ $P_{IVB-IIIB}<0,05$ $P_{IVB-IIIB}<0,05$ $P_{IVB-IV}>0,05$	$P_{IA-IIA}<0,05$ $P_{IIA-IIIA}<0,05$ $P_{IIA-IV}>0,05$ $P_{IVB-IIIB}<0,05$ $P_{IVB-IIIB}<0,05$ $P_{IVB-IV}>0,05$	$P_{IA-IIA}>0,05$ $P_{IIA-IIIA}>0,05$ $P_{IIA-IV}>0,05$ $P_{IVB-IIIB}>0,05$ $P_{IVB-IIIB}>0,05$ $P_{IVB-IV}>0,05$

До операции не выявлено достоверных статистических различий по частоте сердечных сокращений, систолическому и диастолическому артериальному давлению между основными подгруппами и подгруппами сравнения.

Через 12 часов после оперативного родоразрешения в группе сравнения наблюдалась умеренная тахикардия, что связано с активацией симпато-адреналовой системы как ответа на операционный стресс. Через 12 и 24 часа после операции выявлено статистически достоверное различие в показателе ЧСС пациентов основных подгрупп и подгрупп сравнения, $p < 0,05$, что, по нашему мнению, обусловлено более эффективным обезболиванием в подгруппах эпидуральной анальгезии и при применении раствора бупивакаина в сочетании с системным применением кеторолака трометамина.

Таблица 3 — Динамика САД на этапах исследования у пациентов, в мм. рт. ст., Me (25Q–75Q)

Подгруппы исследования	Этап исследования			
	до операции	через 12 часов после операции	через 24 часа после операции	через 48 часов после операции
IA n=32	111,0 (110,0–118,0)	118,0 (113,0–123,0)	114,0 (111,0–118,0)	111,0 (108–116,0)
ПА n=28	110,0 (110,0–120,0)	118,0 (112,0–124,0)	115,0 (110,0–118,0)	112,0 (110,0–117,0)
ША n=31	115,0 (110,0–119,0)	126,5 (122,0–128,5)	121,0 (118,0–125,0)	116,0 (110,0–120,0)
IB n=29	115,0 (112,0–118,0)	118,0 (115,5–122,0)	114,0 (111,0–119,0)	114,5 (111,0–117,0)
IB n=31	114,0 (110,0–120,0)	119,5 (114,5–121,5)	113,5 (111,0–120,0)	114,0 (110,0–119,0)
IB n=30	113,0 (110,0–117,0)	125,0 (121,0–128,0)	120,0 (118,0–123,0)	115,0 (113,0–117,0)
Достоверность различий (p)	$p_{IA-ША} > 0,05$ $p_{ПА-ША} > 0,05$ $p_{IA-ПА} > 0,05$ $p_{IB-IB} > 0,05$ $p_{IB-IB} > 0,05$ $p_{IB-IB} > 0,05$	$p_{IA-ША} < 0,05$ $p_{ПА-ША} < 0,05$ $p_{IA-ПА} > 0,05$ $p_{IB-IB} < 0,05$ $p_{IB-IB} < 0,05$ $p_{IB-IB} > 0,05$	$p_{IA-ША} < 0,05$ $p_{ПА-ША} < 0,05$ $p_{IA-ПА} > 0,05$ $p_{IB-IB} < 0,05$ $p_{IB-IB} < 0,05$ $p_{IB-IB} > 0,05$	$p_{IA-ША} > 0,05$ $p_{ПА-ША} > 0,05$ $p_{IA-ПА} > 0,05$ $p_{IB-IB} > 0,05$ $p_{IB-IB} > 0,05$ $p_{IB-IB} > 0,05$

В динамике показателей САД и ДАД на всех этапах наблюдения не получено значимых отличий между основными подгруппами. Через 12 и 24 часа после операции, выявлена статистически достоверная разница в показателях САД и ДАД между основными подгруппами и подгруппами сравнения, $p < 0,05$, что в целом так же может быть обусловлено более эффективным обезболиванием в подгруппах при использовании эпидуральной анальгезии и введении раствора бупивакаина в сочетании с системным применением кеторолака трометамина (таблицы 3 — 4). При сравнении показателей ЧСС, САД и ДАД в основных подгруппах на всех этапах исследования не выявлена статистически достоверная разница, $p > 0,05$.

Таблица 4 — Динамика ДАД на этапах исследования у пациентов, в мм. рт. ст., Me (25Q–75Q)

Подгруппы исследова- вания	Этап исследования			
	до операции	через 12 часов после операции	через 24 часа после операции	через 48 часов после операции
IA n=32	70,0 (67,0–73,0)	75,0 (72,0–80,0)	72,0 (67,0–75,0)	68,0 (64,0–71,0)
ПА n=28	72,0 (70,0–79,0)	75,0 (71,0–83,0)	72,5 (68,0–77,0)	68,5 (65,0–73,0)
ША n=31	72,0 (70,0–80,0)	83,0 (81,0–86,0)	77,0 (73,5–80,0)	71,0 (68,0–75,0)
IB n=29	70,0 (70,0–73,0)	75,0 (73,0–78,0)	71,0 (69,0–75,0)	71,0 (69,0–73,0)
ПВ n=31	70,0 (70,0–70,0)	73,0 (72,0–75,5)	70,5 (68,0–72,0)	70,0 (67,5–72,0)
ПВВ n=30	70,0 (65,0–70,0)	78,0 (76,0–80,0)	75,0 (74,0–78,0)	72,0 (71,0–75,0)
Достоверность различий (p)	$p_{IA-ПА} > 0,05$ $p_{ПА-ША} > 0,05$ $p_{ПА-ПА} > 0,05$ $p_{IB-ПВ} > 0,05$ $p_{ПВ-ПВВ} > 0,05$ $p_{ПВ-ПВ} > 0,05$	$p_{IA-ПА} < 0,05$ $p_{ПА-ША} < 0,05$ $p_{ПА-ПА} > 0,05$ $p_{IB-ПВ} < 0,05$ $p_{ПВ-ПВВ} < 0,05$ $p_{ПВ-ПВ} > 0,05$	$p_{IA-ПА} < 0,05$ $p_{ПА-ША} < 0,05$ $p_{ПА-ПА} > 0,05$ $p_{IB-ПВ} < 0,05$ $p_{ПВ-ПВВ} < 0,05$ $p_{ПВ-ПВ} > 0,05$	$p_{IA-ПА} > 0,05$ $p_{ПА-ША} > 0,05$ $p_{ПА-ПА} > 0,05$ $p_{IB-ПВ} > 0,05$ $p_{ПВ-ПВВ} > 0,05$ $p_{ПВ-ПВ} > 0,05$

Клиническое обследование является важным и обязательным компонентом диагностических мероприятий. Однако большинство исходных данных, необходимых для объективизации тяжести состояния больного, получают при лабораторном обследовании. Для оценки диагностической значимости отдельных лабораторных показателей при применении эпидуральной и подпапневротической анальгезии был проведен анализ в исследуемых подгруппах пациентов по основным характеристикам гомеостаза.

Интенсивная боль является одним из факторов стимуляции катаболического гормонального ответа, задержки воды и натрия в связи с увеличением секреции адренореннокортикотропного гормона и альдостерона, а также гипергликемии за счет гиперсекреции кортизола и адреналина. Уровень глюкозы является маркером эндокринного стресс-ответа на операционную травму и боль и адекватного управления гликемией. При анализе уровня гликемии у исследуемых пациентов отмечены изменения, характерные для динамики анальгезии и вегетативного статуса (таблицы 5).

После операции пациенты всех подгрупп имели признаки умеренной гипергликемии, что связано с перенесенным хирургическим стрессом. В дальнейшем отмечалась положительная динамика стрессорного ответа во всех подгруппах исследования, однако более медленная нормализация уровня глюкозы крови выявлена нами в подгруппах с терапией послеоперационного болевого синдрома тримеперидином. Изменение уровня гликемии достигает уровня статистической значимости преимущественно в этих подгруппах в сравнении с пациентами основных подгрупп исследования через 12 часов после операции, $p < 0,05$.

В целом, можно отметить преимущества применения раствора эпидуральной анальгезии ропивакаином и суфентанилом и бупивакаина в комбинации с системным использованием кеторолака трометаминна по сравнению с терапией промедолом по своему потенциалу купировать эндокринный стресс-ответ.

Так же у пациентов всех групп исследования были определены такие показатели коагулограммы, как АЧТВ, МНО, фибриноген. При анализе динамики указанных показателей коагулограммы крови статистически значимых отличий в подгруппах исследования выявлено не было, $p > 0,05$.

Таблица 5 — Динамика уровня глюкозы в послеоперационном периоде у пациентов, ммоль/л, Me (25Q–75Q)

Подгруппы исследования	Этап исследования			
	до операции	через 12 часов после операции	через 24 часа после операции	через 48 часов после операции
IA, n=32	4,5 (4,1–4,6)	5,9 (5,8–6,4)	4,2 (3,9–4,9)	4,4 (4,0–4,7)
IIA, n=28	4,4 (4,2–4,5)	5,9 (5,8–6,1)	4,1 (3,8–4,4)	4,2 (4,1–4,4)
IIIA, n=31	4,7 (4,2–5,2)	6,0 (5,8–6,6)	4,9 (4,4–5,4)	4,5 (4,2–4,9)
IVB, n=29	4,4 (4,0–4,6)	5,9 (5,8–6,3)	4,5 (4,2–4,9)	4,2 (4,0–4,8)
IVB, n=31	4,3 (3,9–4,9)	6,0 (5,8–6,1)	4,4 (3,8–4,9)	4,4 (4,0–4,7)
IIIB, n=30	4,3 (4,1–4,7)	6,1 (5,8–6,6)	4,9 (4,6–5,7)	4,6 (4,2–5,0)
Достоверность различий (p)	$p_{IA-IIA} > 0,05$ $p_{IIA-IIIA} > 0,05$ $p_{IIA-IVB} > 0,05$ $p_{IVB-IIIB} > 0,05$ $p_{IVB-IIIB} > 0,05$	$p_{IA-IIA} > 0,05$ $p_{IIA-IIIA} > 0,05$ $p_{IIA-IVB} > 0,05$ $p_{IVB-IIIB} > 0,05$ $p_{IVB-IIIB} > 0,05$	$p_{IA-IIA} < 0,05$ $p_{IIA-IIIA} < 0,05$ $p_{IIA-IVB} > 0,05$ $p_{IVB-IIIB} < 0,05$ $p_{IVB-IIIB} < 0,05$ $p_{IVB-IIIB} > 0,05$	$p_{IA-IIA} > 0,05$ $p_{IIA-IIIA} > 0,05$ $p_{IIA-IVB} > 0,05$ $p_{IVB-IIIB} < 0,05$ $p_{IVB-IIIB} > 0,05$ $p_{IVB-IIIB} > 0,05$

Среди основных подгрупп и подгрупп сравнения выявлена статистически значимая достоверность среди данных общего анализа крови: по показателям количества лейкоцитов, скорости оседания эритроцитов (СОЭ), количества палочкоядерных нейтрофилов через 12 часов после операции, $p < 0,05$. Показатели в подгруппах сравнения были достоверно выше, чем в основных подгруппах, $p < 0,05$. Данные представлены в таблицах 6 — 8.

Таблица 6 — Количество лейкоцитов в крови у исследуемых пациентов, 10^9 /л, Me (25Q–75Q)

Подгруппы исследования	Этап исследования		
	до операции	через 24 часа после операции	7-е сутки после операции
IA, n=32	9,6 (8,6–11,1)	13,7 (11,8–15,8)	8,0 (6,6–9,0)
IIA, n=28	9,8 (8,2–10,8)	13,7 (11,5–15,7)	7,5 (6,5–9,0)
IIIA, n=31	9,7 (8,5–10,9)	15,6 (13,8–16,8)	7,7 (6,7–9,9)
IVB, n=29	8,7 (7,9–9,5)	13,2 (11,4–14,0)	7,9 (7,2–8,6)
IVB, n=31	8,8 (8,0–9,9)	13,1 (11,4–14,6)	8,4 (6,8–9,9)
IIIB, n=30	8,5 (7,7–9,3)	16,0 (14,8–18,4)	8,0 (7,1–9,5)
Достоверность различий (p)	$p_{IA-IIA} > 0,05$ $p_{IIA-IIIA} > 0,05$ $p_{IIA-IVB} > 0,05$ $p_{IVB-IIIB} > 0,05$ $p_{IVB-IIIB} > 0,05$	$p_{IA-IIA} < 0,05$ $p_{IIA-IIIA} < 0,05$ $p_{IIA-IVB} > 0,05$ $p_{IVB-IIIB} < 0,05$ $p_{IVB-IIIB} < 0,05$ $p_{IVB-IIIB} > 0,05$	$p_{IA-IIA} > 0,05$ $p_{IIA-IIIA} > 0,05$ $p_{IIA-IVB} > 0,05$ $p_{IVB-IIIB} > 0,05$ $p_{IVB-IIIB} > 0,05$ $p_{IVB-IIIB} > 0,05$

В динамике других лабораторных показателей общего анализа крови (тромбоциты, моноциты, лимфоциты) не было выявлено между подгруппами статистически значимой достоверности, $p > 0,05$.

Таблица 7 — СОЭ в крови у исследуемых пациентов, мм/ч, Ме (25Q–75Q)

Подгруппы исследования	Этап исследования		
	До операции	Через 24 часа после операции	7-е сутки после операции
IA, n=32	31,0 (27,0–39,0)	37,0 (32,0–44,0)	31,0 (26,0–36,0)
IIA, n=28	31,0 (25,0–35,0)	38,0 (31,0–44,0)	36,0 (31,0–40,0)
IIIA, n=31	31,0 (25,0–39,0)	45,5 (41,0–49,0)	39,0 (30,0–47,5)
IV, n=29	25,0 (21,0–28,0)	34,5 (30,0–38,0)	25,0 (23,0–27,5)
IVB, n=31	27,0 (23,5–30,0)	34,0 (31,0–38,5)	26,5 (25,0–28,0)
IVB, n=30	25,0 (22,0–29,0)	44,0 (40,0–48,0)	36,0 (31,0–39,0)
Достоверность различий (p)	$p_{IA-IIA} > 0,05$ $p_{IIA-IIIA} > 0,05$ $p_{IIA-IV} > 0,05$ $p_{IVB-IV} > 0,05$ $p_{IVB-IV} > 0,05$	$p_{IA-IIA} < 0,05$ $p_{IIA-IIIA} < 0,05$ $p_{IIA-IV} > 0,05$ $p_{IVB-IV} < 0,05$ $p_{IVB-IV} < 0,05$ $p_{IVB-IV} > 0,05$	$p_{IA-IIA} < 0,05$ $p_{IIA-IIIA} > 0,05$ $p_{IIA-IV} > 0,05$ $p_{IVB-IV} < 0,05$ $p_{IVB-IV} < 0,05$ $p_{IVB-IV} > 0,05$

Таблица 8 — Количество палочкоядерных нейтрофилов в крови у исследуемых пациентов, %, Ме (25Q–75Q)

Подгруппы исследования	Этап исследования		
	До операции	Через 24 часа после операции	7-е сутки после операции
IA, n=32	6,0 (6,0–7,0)	10,0 (9,0–11,5)	5,0 (4,0–6,5)
IIA, n=28	7,0 (6,0–8,0)	10,5 (8,0–12,0)	5,0 (3,0–6,0)
IIIA, n=31	6,0 (5,5–8,0)	14,0 (12,0–19,0)	5,0 (4,0–7,5)
IV, n=29	6,0 (5,0–7,5)	10,0 (8,0–12,0)	5,0 (3,5–6,5)
IVB, n=31	6,0 (4,5–7,0)	10,5 (9,0–12,0)	4,5 (2,0–5,5)
IVB, n=30	5,0 (5,0–7,0)	17,0 (15,0–25,0)	6,0 (4,0–9,5)
Достоверность различий (p)	$p_{IA-IIA} > 0,05$ $p_{IIA-IIIA} > 0,05$ $p_{IIA-IV} > 0,05$ $p_{IVB-IV} > 0,05$ $p_{IVB-IV} > 0,05$	$p_{IA-IIA} < 0,05$ $p_{IIA-IIIA} < 0,05$ $p_{IIA-IV} > 0,05$ $p_{IVB-IV} < 0,05$ $p_{IVB-IV} < 0,05$ $p_{IVB-IV} > 0,05$	$p_{IA-IIA} > 0,05$ $p_{IIA-IIIA} < 0,05$ $p_{IIA-IV} > 0,05$ $p_{IVB-IV} < 0,05$ $p_{IVB-IV} < 0,05$ $p_{IVB-IV} > 0,05$

При анализе электролитного состава крови нарушений уровня натрия и калия в сыворотке выявлено не было (таблицы 9 — 10). Устранение нарушений водно-электролитного баланса является главной задачей врача в послеоперационном периоде.

Таблица 9 — Биохимические показатели крови у исследуемых пациентов на 2-е сутки после операции при СА, Ме (25Q–75Q)

Параметры исследования	Подгруппы исследования			Достоверность различий, (p)
	IA, n=32	IIA, n=28	IIIA, n=31	
Мочевина, ммоль/л	2,8 (2,4–3,6)	2,9 (2,3–3,7)	2,6 (2,3–3,3)	$p_{IA-IIIA}>0,05$ $p_{IIA-IIIA}>0,05$ $p_{IA-IIA}>0,05$
Билирубин, мкмоль/л	10,7 (8,9–14,9)	11,4 (7,7–16,1)	12,0 (9,7–16,7)	$p_{IA-IIIA}>0,05$ $p_{IIA-IIIA}>0,05$ $p_{IA-IIA}>0,05$
Na ⁺ сыворотки, ммоль/л	140,0 (138,0–141,0)	139,0 (137,0–140,0)	140,0 (138,0–142,0)	$p_{IA-IIIA}>0,05$ $p_{IIA-IIIA}>0,05$ $p_{IA-IIA}>0,05$
K ⁺ сыворотки, ммоль/л	4,3 (4,2–4,7)	4,5 (4,2–4,7)	4,5 (4,3–4,7)	$p_{IA-IIIA}>0,05$ $p_{IIA-IIIA}>0,05$ $p_{IA-IIA}>0,05$

Таблица 10 — Биохимические показатели крови у исследуемых пациентов на 2-е сутки после операции при МСА+НЛА, Ме (25Q–75Q)

Параметры исследования	Подгруппы исследования			Достоверность различий, (p)
	IV, n=29	IVB, n=31	IVB, n=30	
Мочевина, ммоль/л	2,6 (2,2–3,2)	3,0 (2,1–3,3)	2,9 (2,4–3,2)	$p_{IV-IVB}>0,05$ $p_{IVB-IVB}>0,05$ $p_{IV-IVB}>0,05$
Билирубин, мкмоль/л	12,6 (10,2–16,4)	12,3 (9,3–15,6)	12,7 (9,2–15,5)	$p_{IV-IVB}>0,05$ $p_{IVB-IVB}>0,05$ $p_{IV-IVB}>0,05$
Na ⁺ сыворотки, ммоль/л	139,0 (138,0–141,0)	139,0 (137,0–141,0)	139,0 (138,0–141,0)	$p_{IV-IVB}>0,05$ $p_{IVB-IVB}>0,05$ $p_{IV-IVB}>0,05$
K ⁺ сыворотки, ммоль/л	4,5 (4,3–4,8)	4,4 (4,1–4,7)	4,5 (4,2–4,8)	$p_{IV-IVB}>0,05$ $p_{IVB-IVB}>0,05$ $p_{IV-IVB}>0,05$

Кроме того, у всех пациентов должен проводиться контроль уровня мочевины, креатинина, билирубина АлАТ, АсАТ и альбумина крови. Эти показатели являются маркерами функционального состояния основных органов детоксикации организма.

Выводы:

1. Выявлена статистически достоверная разница показателей ЧСС, САД и ДАД в основных подгруппах и подгруппах сравнения через 12 и 24 часа после операции, $p<0,05$, что в целом может быть обусловлено более эффективным обезболиванием в подгруппах с применением продленной эпидуральной анальгезии и использования раствора бупивакаина в сочетании с системным назначением кеторолака трометамин.

2. Через 12 часов после операции уровень гликемии у пациентов с СД основных подгрупп исследования был статистически значимо ниже, по сравнению с пациентами подгрупп сравнения ($p<0,05$), что свидетельствует о преимуществе регио-

нарных методик послеоперационной аналгезии по сравнению терапией тримеперидинам по своему потенциалу купировать эндокринно-метаболический стресс-ответ.

3. Статистически значимые отличия показателей коагулограммы (АЧТВ, МНО, фибриноген) между пациентами подгрупп исследования не выявлены, $p > 0,05$.

4. Установлены статистически значимые различия данных общего анализа крови (по показателям количества лейкоцитов, СОЭ, количества палочкоядерных нейтрофилов) через 24 часа после операции в основных подгруппах и подгруппах сравнения, $p < 0,05$. Показатели в подгруппах сравнения были достоверно выше, чем в основных подгруппах, $p < 0,05$.

Заключение: Применение в раннем послеоперационном периоде при кесаревом сечении продленной эпидуральной и подпапневротической аналгезии с использованием раствора местного анестетика длительного действия бупивакаина в сочетании с кеторолак трометаминном в сравнении с использованием наркотических аналгетиков приводит к нормализации показателей центральной гемодинамики, гемограммы крови, что свидетельствует о минимизации проявлений хирургического стресса.

В динамике послеоперационного периода на фоне использования различных вариантов регионарной аналгезии отмечалось снижение содержания глюкозы в венозной крови до нормального значения через 24 часа после операции, у пациентов с наркотическими аналгетиками — через 48 часов. Это свидетельствует о выраженном стрессорном воздействии операции кесарева сечения на организм женщины и более адекватном купировании эндокринного стресс-ответа при мульти-модальном послеоперационном обезболивании в сравнении с традиционным.

У пациентов после операции кесарева сечения при использовании продленной эпидуральной аналгезии и подпапневротической аналгезии раствором бупивакаина в сочетании с кеторолак трометаминном по сравнению с пациентами с традиционной аналгезией через 12 и 24 часов после операции отмечались статистически значимо меньшие показатели частоты сердечных сокращений, систолического и диастолического артериального давления, что свидетельствует о более выраженной стабилизации показателей центральной гемодинамики после оперативного родоразрешения.

При использовании в раннем послеоперационном периоде методик регионарной аналгезии через 24 часа после операции уровень лейкоцитов в 1,27 раза ниже, уровень палочкоядерных нейтрофилов — в 1,55 раза ниже, повышение скорости оседания эритроцитов, — в 1,23 раза ниже, чем при назначении с целью обезболивания наркотических аналгетиков. На седьмые сутки после операции количество лейкоцитов статистически не отличалось в группах женщин с разными вариантами обезболивания в послеоперационном периоде, а количество палочкоядерных лейкоцитов и скорость оседания эритроцитов сохранялись статистически более высокими при традиционном методе обезболивания. Полученные данные свидетельствуют о положительном влиянии метода мультимодальной аналгезии на показатели гемограммы после родоразрешения путем операции кесарева сечения.

Литература

1. Волчков, В. А. Болевые синдромы в анестезиологии и реаниматологии / В. А. Волчков, Ю. Д. Игнатов, В. И. Страшнов. — М. : МЕДпрессинформ, 2006. — 320 с.
2. Воронко, Е. А. Острая и хроническая боль. Диагностика, тактика, лечение в системе первичной медицинской помощи : учеб.-метод. пособие / Е. А. Воронко. — 2-е изд. — Минск : БелМАПО, 2010. — 66 с.

3. Завада, Н. В. Основные принципы послеоперационной анальгезии у хирургических больных / Н. В. Завада // Медицина. — 2007. — № 1. — С. 56–59.
4. Михайлович, В. А. Болевой синдром / В. А. Михайлович, Ю. Д. Игнатов. — Л. : Медицина, 2009. — 336 с.
5. Наркотические анальгетики : учеб. пособие для врачей, клин. интернов, ординаторов, аспирантов, студентов мед. и фармацевт. вузов / М. В. Покровский [и др.] ; Белгород. гос. нац. исслед. ун-т, Ин-т последиплом. мед. образования. — [Б. м.] : ИПК НИУ «БелГУ», 2011. — 55 с.
6. Лекарственные препараты в Беларуси : справочник Видаль. — 3-е изд. — М. : Аст-ФармСервис, 2011. — 942 с.
7. Секреты лечения боли / пер. с англ. под ред. Р. Каннера. — М. : БИНОМ, 2006. — 400 с.
8. Недень, Л. Ч. Применение раневого мультипорового катетера при кесаревом сечении для лечения послеоперационного болевого синдрома / Л. Ч. Недень // Ars medica. — 2013. — № 2. — С. 89–102.
9. Михалевиц, С. И. Послеоперационная анальгезия операции кесарева сечения / С. И. Михалевиц, Л. Ч. Недень // Репродуктив. здоровье. Вост. Европа. — 2012. — № 5. — С. 382–389. — Инновации в акушерстве, гинекологии и неонатологии : тез. IX съезда акушеров, гинекологов и неонатологов Респ. Беларусь.
10. Методика регионарной подапневротической анальгезии после операции кесарева сечения : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 24.06.2011 / С. И. Михалевиц, Л. Ч. Недень, А. В. Ткачев, В. М. Русецкая, О. В. Литвинюк, Н. Н. Шантар, А. Г. Ровдо, О. В. Денисюк. — Минск, 2011. — 12 с.
11. Лечение женщин с сахарным диабетом I типа при беременности. утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 23.09.2011 / О.Н. Харкевич, А.Н. Барсуков, О.А.Панкратова, Т.Н. Скрипленок, В.В. Римашевский. Минск, 2011. — 24 с.
12. Анастезиологическое обеспечение и интенсивная терапия женщин с сахарным диабетом при беременности. утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 23.06.2011 / О.Н. Харкевич, О.А.Панкратова, Т.Н. Скрипленок, В.В. Римашевский. Минск, 2011. — 13 с.
13. Шехтман, М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. Издание третье / М.М. Шехтман // М, «Триада», 2005. — 816 с.
14. Акушерство. Клинические лекции: учебное пособие / Под ред. Проф. О.В. Макарова. — ГЭОТАР-Медиа. — 2007. — 640 с.
15. Diabetes Atlas, 3rd edition. International Diabetes Federation, 2006.
16. Rawal N., Van Zundert A., eds. Highlights in Regional Anaesthesia and Pain Therapy. XII. 2003. ESRA and Cyprint Ltd.

INFLUENCE OF THE TYPE OF ANALGESIA IN THE POSTOPERATIVE PERIOD OF CESAREAN SECTION IN PREGNANT WOMEN WITH TYPE I DIABETES

Neden L.Ch., Rimashevsky V.V.

Summary. The article describes the features of a hemodynamics, hemogram, blood sugar levels, indicators of blood chemistry and coagulation in patients with type I diabetes after cesarean section, depending on the postoperative analgesia.

Keywords: cesarean section, postoperative period, hemodynamics, blood count, post-operative analgesia, diabetes.

РАСХОД АНАЛЬГЕТИКОВ, ХАРАКТЕРИСТИКА ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ И УДОВЛЕТВОРЕННОСТЬ АНАЛЬГЕЗИЕЙ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПРИ КЕСАРЕВОМ СЕЧЕНИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Недень Л.Ч., Римашевский В.В., Ходжаев А.В.

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

Резюме. В статье изложены особенности расхода анальгетиков, характеристика побочных эффектов и удовлетворенность анальгезией у пациенток с сахарным диабетом после операции кесарева сечения в зависимости от послеоперационной анальгезии.

Ключевые слова: кесарево сечение, послеоперационный период, расход анальгетика, побочные эффекты, удовлетворенность анальгезией, послеоперационная анальгезия, сахарный диабет.

Введение. Социальная значимость проблемы сахарного диабета определяется тем, что СД является одной из ведущих причин перинатальных потерь, заболеваемости и смертности в большинстве развитых стран, и распространенность его быстро увеличивается [1, 2, 3]. В экономически развитых странах сахарным диабетом страдает 4% населения, при этом каждые 40 лет это число удваивается [3]. Проблема оказания специализированной анестезиолого-реанимационной помощи при родоразрешении данной категории пациентов заключается в необходимости разработки эффективных подходов в обезболивании, поскольку в основе стабильности метаболизма этих пациентов лежит отсутствие активации симпатoadренальной системы и надежная антиноцицептивная защита [4, 5, 6, 7].

Разработка и внедрение в практику комплексного метода послеоперационной анальгезии операции кесарева сечения с использованием новых технологий, позволит уменьшить страдания пациента, улучшить психологическое состояние пациента, снизить частоту послеоперационных осложнений и улучшить исходы беременности и родов для матери и плода, что в свою очередь будет способствовать решению демографических проблем.

Цель исследования: установить частоту и выраженность побочных эффектов, расход анальгетиков и удовлетворенность обезболиванием в раннем послеоперационном периоде при операции кесарева сечения у пациенток с сахарным диабетом I типа при использовании продленной эпидуральной анальгезии, метода подпапневротической и традиционной программ послеоперационного обезбоживания.

Материал и методы исследования. Исследование проводилось на базе кафедры анестезиологии и реаниматологии, акушерства, гинекологии и репродуктивного здоровья Государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования» (БелМАПО), на базе родильного наблюдательного отделения и отделения анестезиологии и реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии для беременных, рожениц и гинекологических пациентов ГУ РНПЦ «Мать и дитя».

В работе представлены результаты проспективного анализа данных исследования историй родов, протоколов операций и наблюдения раннего послеоперационного периода у 181 беременной, родоразрешенных путем операции кесарева сечения, как в плановом, так и в экстренном порядке, в период с 2008 по 2013 годы.

Группы наблюдения составили 120 беременных женщин. В зависимости от варианта проводимого обезболивания пациенты были разделены на две группы:

I группа — 61 пациент, которым послеоперационная аналгезия осуществлялась путем введения 20 мл 0,25% раствора бупивакаина в подапоневротическое пространство через мультипоровый катетер и внутримышечного введения НПВС (кеторолак трометамин).

II группа — 59 пациентов с сахарным диабетом I типа, которым обезболивание проводилось путем длительной эпидуральной инфузии 0,2% раствора ропивакаина с адьювантом суфентанилом из расчета 0,5мкг/мл раствора, скорость инфузии 6–8 мл/час.

Группой сравнения (III) являлся 61 пациент, которым с целью купирования послеоперационного болевого синдрома применяли внутримышечное введение тримеперидина (промедол).

В исследование не входили женщины после экстракорпорального оплодотворения, с многоплодной беременностью, с наличием длительного бесплодия в анамнезе, а также родоразрешенные в сроке беременности до 37 недель.

Для решения поставленных задач все пациенты каждой из групп исследования была разделены на две клинические подгруппы в зависимости от использованного метода анестезии. Подгруппа А (IA, IА, IIIA) была сформирована из пациентов, которым проводилось спинальная анестезия (СА). Подгруппа В (IB, IВ, IIIB) — пациенты, которым проводилась многокомпонентная сбалансированная анестезия с искусственной вентиляцией легких через эндотрахеальную трубку (МСА+ИВЛ).

В каждой подгруппе исследования были пациенты, которым были выполнены как плановые, так и экстренные операции кесарева сечения (таблица 1).

По количеству пациентов, количеству плановых и экстренных операций в подгруппах, группы исследования были сопоставимы, достоверных различий между группами не найдено, $p>0,05$. По анализу данных изучения условий жизни, вредных привычек, уровня образования, социального статуса и семейного положения группы наблюдаемых женщин были сопоставимы, достоверных различий между группами не найдено, $p>0,05$. Группы сопоставимы по возрасту, росту и весу, достоверных различий между группами не найдено, $p>0,05$.

Таблица 1 — Распределение пациентов по срокам выполнения операций

Группа исследования (число пациентов, n)	Подгруппа исследования (число пациентов, n)
I n=61	IA, n=32
	IВ, n=29
II n=59	IIA, n=28
	IВ, n=31
III n=61	IIIA, n=31
	IВ, n=30I

Все женщины обследованы с помощью общих клинических методов (анамнез, осмотр). В работе также использованы методы специальной клинической диагностики (акушерские, психологические и психометрические), инструментальной диагностики (УЗИ матки, плода, внутренних органов, фетометрия, доплерометрия, кардиотокография и др.) и лабораторного обследования (в соответствии с нормативными документами).

Обследование, лечение, родоразрешение, показания к оперативному родоразрешению, ведение в послеоперационном периоде женщин осуществлялось в соответствии с «Клинические протоколы наблюдения беременных, рожениц, родильниц, диагностики и лечения в акушерстве и гинекологии», утвержденных приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 05.06.2007 года № 66. Методика проведения послеоперационной аналгезии описана в инструкции по применению: «Методика регионарной подапневротической аналгезии после операции кесарева сечения» № 046–0511 утвержденная Министерством Здравоохранения Республики Беларусь от 24.06.2011 года, «Лечение женщин с сахарным диабетом при беременности» № 058–0622 утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 23.09.2011, и «Анестезиологическое обеспечение и интенсивная терапия женщин с сахарным диабетом при беременности» № 035–0411 утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 23.06.2011 [8, 9, 10].

Результаты исследований обработаны статистически с использованием статистических программ Microsoft Excel, BIostat [Primer of Biostatistics, S.A.Glantz] и STATISTICA 7.0. Использовались параметрические и непараметрические критерии статистики. Различия между величинами считали значимыми при величине ошибки менее 5% ($p < 0,05$). Результаты исследования представлены в виде: Me (25–75%), где Me — медиана, 25–75% — процентилю; p — достигнутый уровень значимости; n — объем анализируемой выборки.

Результаты исследования. Расход бупивакаина в I группе исследования в подапневротическое пространство был достоверно меньше, чем расход ропивакаина во II группе исследования, как в первые, так и во вторые сутки после операции кесарева сечения, $p < 0,05$. В IA подгруппе расход бупивакаина составил в первые сутки 100,0 (100,0–150,0) мг и во вторые сутки — 150,0 (150,0–150,0) мг, в IB подгруппе — 150,0 (100,0–150,0) мг и 150,0 (150,0–150,0) мг соответственно. Во IIA подгруппе расход ропивакаина составил 150,0 (100,0–200,0) мг в первые сутки и 180,0 (150,0–200,0) мг во вторые сутки, во IIB подгруппе — 200,0 (200,0–250,0) мг и 200,0 (200,0–250,0) мг соответственно (таблицы 2 — 3).

Таблица 2 — Расход аналгетиков в IA (бупивакаин) и IIA (ропивакаин) подгруппах на этапах исследования, мг, Me (25Q–75Q)

Этап наблюдения	Препарат, мг	Подгруппа исследования		Достоверность различий (p)
		IA n=32	IIA n=28	
1-е сутки после операции	Бупивакаин/Ропивакаин	100,0 (100,0–150,0)	150,0 (100,0–200,0)	$p_{IA-IIA} < 0,05$
	Кеторолак триметамин	60,0 (60,0–90,0)	60,0 (60,0–90,0)	$p_{IA-IIA} > 0,05$
2-е сутки после операции	Бупивакаин/Ропивакаин	150,0 (150,0–150,0)	180,0 (150,0–200,0)	$p_{IA-IIA} < 0,05$
	Кеторолак триметамин	60,0 (60,0–60,0)	60,0 (60,0–60,0)	$p_{IA-IIA} > 0,05$

У пациентов IA подгруппы потребление бупивакаина составило 25,0% от максимальной суточной дозы (400 мг в сутки) в первые сутки и 50,0% во вторые

сутки, у пациентов IB подгруппы потребление бупивакаина составило по 37,5% в первые и во вторые сутки. У пациентов ПА подгруппы потребление ропивакаина составило менее 25,0% от максимальной суточной дозы в первые сутки и менее 30,0% — во вторые сутки, у пациентов ПВ группы — менее 30% от максимальной суточной дозы в впервые и вторые сутки. Общие суточные дозировки бупивакаина и ропивакаина были схожи, не превышали рекомендованных суточных норм, однако учитывая низкую кардио - и нейротоксичность ропивакаина, предпочтительным.

Пациентов с превышением максимальной суточной дозы бупивакаина и ропивакаина и превышением общей разовой дозы (150 мг) в группах исследования не наблюдалось.

Таблица 3 — Расход анальгетиков в IB (бупивакаин) и ПВ (ропивакаин) подгруппах на этапах исследования, мг, Me (25Q–75Q)

Этап наблюдения	Препарат, мг	Подгруппа исследования		Достоверность различий (p)
		IB n=29	ПВ n=31	
1-е сутки после операции	Бупивакаин/ропивакаин	150,0 (100,-150,0)	200,0 (200,0–250,0)	P_{IB-ПВ}<0,05
	Кеторолак трометамин	60,0 (60,0–90,0)	60,0 (60,0–90,0)	P _{IB-ПВ} >0,05
2-е сутки после операции	Бупивакаин/ропивакаин	150,0 (150,0–150,0)	200,0 (200,0–250,0)	P_{IB-ПВ}<0,05
	Кеторолак трометамин	60,0 (60,0–60,0)	60,0 (60,0–60,0)	P _{IB-ПВ} >0,05

Надо отметить, что применение препарата в меньшей дозе бупивакаина в I группе исследования по сравнению со II группой исследования не отразилось на эффективности анальгетического действия.

В IA подгруппе исследования расход кеторолака трометамин составил в первые сутки 60,0 (60,0–90,0) мг и во вторые сутки — 60,0 (60,0–60,0) мг, в IB подгруппе — 60,0 (60,0–90,0) мг и 60,0 (60,0–90,0) мг соответственно. Во ПА и ПВ подгруппах расход кеторолака трометамин составил 60,0 (60,0–90,0) мг в первые и 60,0 (60,0–90,0) мг во вторые сутки. У пациентов подгруппы исследования потребление кеторолака трометамин в среднем составило 66,7% от максимальной суточной дозы (90 мг в сутки) в первые и во вторые сутки.

В III A подгруппе средний расход кеторолака трометамин составил 45,0 (30,0–60,0) мг в первые сутки и 60,0 (60,0–60,0) мг во вторые сутки, в III B подгруппе — 60,0 (30,0–60,0) мг в первые сутки и 60,0 (60,0–60,0) мг во вторые сутки. Потребление кеторолака трометамин составило 50,0% от максимально суточной дозы в первые сутки и 66,7% во вторые сутки, у пациентов III A подгруппы по 66,7%, в III B подгруппе соответственно (таблица 4). Пациентов с превышением максимальной суточной дозы кеторолака трометамин в группах исследования не наблюдалось.

Расход промедола в группах сравнения был незначительным, однако у 56 пациентов появилась необходимость в дополнительном обезболивании в первые

двое суток — у 30 пациентов в III A группе и у 26 пациентов во III B группе (93,8% и 92,9% пациентов соответственно).

Таблица 4 — Расход анальгетиков в III A и III B подгруппах на этапах исследования, мг, Me (25Q–75Q)

Этап наблюдения	Препарат, мг	Подгруппа исследования		Достоверность различий (p)
		III A n=29	III B n=31	
1-е сутки после операции	Промедол	60,0 (40,0–60,0)	60,0 (60,0–60,0)	$p_{III A-III B} > 0,05$
	Кеторолак триметамин	45,0 (30,0–60,0)	60,0 (30,0–60,0)	$p_{III A-III B} > 0,05$
2-е сутки после операции	Промедол	50,0 (20,0–60,0)	60,0 (20,0–60,0)	$p_{III A-III B} > 0,05$
	Кеторолак триметамин	60,0 (60,0–60,0)	60,0 (60,0–60,0)	$p_{III A-III B} > 0,05$

В целом, расход промедола составил 60,0 (40,0–60,0) мг у пациентов III A подгруппы и 60,0 (60,0–60,0) мг в III B подгруппе в первые сутки, во вторые сутки — 50,0 (20,0–60,0) мг и 60,0 (20,0–60,0) мг соответственно. Расход промедола у пациентов III A подгруппы составляет 37,5% в первые сутки от максимальной суточной дозы (160 мг в сутки), 31,3% во вторые сутки, расход у пациентов III B подгруппы — по 37,5% соответственно.

В группе сравнения пациентов с превышением максимальной суточной дозы промедола (160 мг в сутки) не наблюдалось.

В нашем исследовании мы не отметили побочных эффектов со стороны показателей гемодинамики (ЧСС, САД, ДАД) на фоне применения подапоневротической анальгезии бупивакаином. Уровень артериального давления у всех исследованных пациентов был стабильным, введение первой дозы местного анестетика не сопровождалось гипотензивным эффектом и в дальнейшем изменений гемодинамики за период наблюдения не отмечено.

Из всех нежелательных явлений, зарегистрированных за время проведения обезболивания, наиболее часто встречались тошнота и рвота. У пациентов, получавших мультимодальную анальгезию с применением растворов бупивакаина и ропивакаина, зарегистрировано меньше нежелательных явлений, чем у пациентов группы сравнения в основном за счет отсутствия опиоидобусловленных нежелательных реакций (таблица 5), $p < 0,05$.

В подгруппах IA и в IB наблюдалось по 1 случаю тошноты, что составило 3,1% и 3,4% соответственно. У пациентов II группы наблюдалось больше нежелательных эффектов, чем у пациентов I группы. Увеличение количества побочных эффектов у пациентов II группы происходит в основном за счет эффектов, связанных в большей степени с проведением анестезии в ходе самой операции, чем с введением местного анестетика в подапоневротическое или эпидуральное пространство. В подгруппах II A и в III B наблюдалось по 2 случая тошноты, что составило 7,1% и 6,4% соответственно и в подгруппе III B наблюдался 1 случай рвоты — 3,2%.

Таблица 5 — Частота возникновения побочных эффектов послеоперационной анальгезии, абсолютное количество (%)

Осложнения	Группы и подгруппы исследования					
	I, n =61		II, n =59		III, n =61	
	IA, n =32	IB, n =29	IIA, n =28	IIB, n =31	IIIA, n =31	IIIB, n =30
Тошнота	1 (3,1%)	1 (3,4%)	2 (7,1%)	2 (6,4%)	7 (22,5%)	6 (20,0%)
Рвота	–	–	–	1 (3,2)	3 (9,7%)	4 (13,3%)
Кожный зуд	–	–	–	–	2 (6,5%)	1 (3,3%)
Всего	1 (3,1%)	1 (3,4%)	2 (7,1%)	3 (9,6%)	12 (38,7%)	11 (36,7%)

В подгруппах сравнения побочные эффекты встречались в 38,7% случаев в подгруппе IIIA и в 36,7% случаев у пациентов подгруппы IIIB. Чаще всего встречалась тошнота и рвота. В подгруппе IIIA тошнота наблюдалась в 7 случаях, что составляет 22,5%, рвота — в 3 случаях, что составляет 9,7%. В подгруппе IIIB тошнота наблюдалась у 6 пациентов, что составляет 20,0%, рвота — у 3 пациентов, что составляет 13,3%. Кожный зуд встречался в подгруппе IIIA в 2 случаях, что составило 6,5% и в подгруппе IIIB встречался в 1 случае — 3,3%.

Полученные данные свидетельствуют о меньшем числе побочных эффектов при проведении подпапоневротиической и эпидуральной анальгезии. Таким образом, использование методов подпапоневротиической и продленной эпидуральной анальгезии после операции кесарева сечения позволяет улучшить качество обезболивания и почти полностью избежать побочных опиоидиндуцированных эффектов (тошнота и рвота, кожный зуд).

Итоговая оценка обезболивания пациентами регистрировалась через 72 часа после операции. Балл удовлетворенности анальгезией в группах исследования был достоверно выше, чем в группе сравнения, $p < 0,05$. Пациенты I группы оценили проводимое обезболивание на 5,0 (5,0–5,0) баллов, у пациентов II группы оценка составила так же 5,0 (4,0–5,0) баллов. Пациенты группы сравнения оценили проводимую им анальгетическую терапию на 4,0 (4,0–5,0) балла (таблица 6).

Таблица 6 — Удовлетворенность послеоперационной анальгезией пациентов в группах исследования, балл, Me (25Q–75Q)

Удовлетворенность анальгезией	Группы исследования			Достоверность различий (p)
	I n=61	II n=59	III n=61	
Балл	5,0 (5,0–5,0)	5,0 (4,0–5,0)	4,0 (4,0–5,0)	$p_{I-II} < 0,05$ $p_{I-III} < 0,05$ $p_{II-III} > 0,05$

Из I группы исследования больше всего пациентов (72,1%) оценили проводимое им послеоперационное обезболивание как «отличное», такую же оценку обезболиванию дали 64,4% пациентов II группы исследования и лишь 42,3% пациентов группы сравнения III. «Хорошим» проводимое послеоперационное обез-

боливание сочли 21,3% пациента I группы исследования, 27,1% пациентов II группы исследования и 37,7% пациентов группы сравнения. Итоговую оценку «удовлетворительно» дали 6,6% пациентов I группы исследования, 8,5% пациентов II группы исследования и 18,0% пациентов группы сравнения (таблица 7).

Показатель качества обезболивания, рассчитан по формуле (1):

$$\text{Показатель качества обезболивания} = \frac{\text{количество хороших и отличных результатов обезболивания}}{\text{количество нежелательных явлений в группе}} \quad (1)$$

Таблица 7 — Распределение пациентов по удовлетворенности послеоперационной анальгезией, абсолютное количество (%)

Удовлетворенность анальгезией	Группы исследования		
	I n=61	II n=59	III n=61
3 балла «удовлетворительное»	5 (8,2%)	4 (6,8%)	8 (13,1%)
4 балла «хорошее»	18 (29,5%)	12 (20,3%)	25 (41,0%)
5 баллов «отличное»	38 (62,3%)	43 (72,9%)	28 (45,9%)

У пациентов I группы показатель качества анальгезии составил 11,2, у пациентов II группы — 13,8, и у пациентов III группы — 6,6. Таким образом, показатель качества обезболивания у пациентов II группы исследования в 1,2 раза лучше показателя пациентов I группы исследования и в 2,1 раза лучше, чем у пациентов группы сравнения, $p < 0,05$. Достоверных различий между показателем качества обезболивания пациентов I и II групп выявлено не было, $p > 0,05$.

Согласно ранее полученным данным, показатель качества обезболивания при назначении промедола по стандартной схеме «при болях» составляет 6,6. Низкий показатель обусловлен как невысоким количеством хороших результатов обезболивания, так и высокой частотой побочных реакций. При назначении 0,25% раствора бупивакаина в подпапневровротическое пространство с системным применением кеторолака трометамина в раннем послеоперационном периоде показатель качества обезболивания составляет 11,2 в основном за счет увеличения доли отличных и хороших результатов обезболивания. При применении в раннем послеоперационном периоде 0,2% раствора ропивакаина и суфентанила в эпидуральное пространство с системным применением кеторолака трометамина позволяет повысить показатель качества обезболивания до 13,8 при достаточно высокой частоте отличных и хороших результатов обезболивания.

Оценка качества послеоперационной анальгезии дополнительно подтвердила преимущество использования регионарных методов обезболивания в сочетании с системным применением кеторолака трометамина.

Выводы

1. В I группе исследования расход бупивакаина в подпапневротическое пространство был достоверно меньше, чем расход ропивакаина во II группе исследования, как в первые, так и во вторые сутки после операции кесарева сечения, $p < 0,05$. Меньший расход в I группе исследования дозы бупивакаина при сравнении со II группой исследования не отразился на его анальгетическом действии, $p < 0,05$. В сравнении с 0,5% раствором бупивакаина введенным в подпапневротическое пространство, 0,2% раствор ропивакаина с суфентанилом сохраняет эффективные анальгетические свойства при минимальной системной токсичности местных анестетиков.

2. У пациентов основных групп исследования зарегистрировано меньше побочных эффектов, чем у пациентов группы сравнения, $p < 0,05$. Полученные данные свидетельствуют о большей безопасности подпапневротической и продленной эпидуральной анальгезии. Таким образом, использование методов регионарной анальгезии после операции кесарева сечения у пациентов с сахарным диабетом позволяет улучшить качество обезболивания, избежать побочных опиоидиндуцированных эффектов (тошнота и рвота, кожный зуд).

3. Значения балла удовлетворенности регионарной анальгезией в группах исследования были достоверно выше, чем в группе использования наркотического анальгетика, $p < 0,05$.

4. Показатель качества обезболивания у пациентов II группы исследования в 1,2 раза выше данного показателя у пациентов I группы исследования и в 2,1 раза выше, чем у пациентов группы сравнения, $p < 0,05$. Достоверных различий между показателем качества обезболивания пациентов I и II групп выявлено не было, $p > 0,05$.

Заключение. Разработанные и внедренные в практическое здравоохранение регионарные методики анальгезии в раннем послеоперационном периоде после кесарева сечения у пациенток с СД, включающие введение в подпапневротическое пространство местного анестетика длительного действия бупивакаина в сочетании с кеторолак трометаминми продленную эпидуральную анальгезию улучшает послеоперационный комфорт пациентки, повышает качество обезболивания, снижает расход анальгетиков и позволяет избежать развития побочных эффектов.

При традиционном обезболивании у 56 пациентов (91,8%) потребовалось дополнительное введение анальгетика.

Разработанные и внедренные методики подпапневротической и эпидуральной анальгезии в сочетании с кеторолаком трометамином после операции кесарева сечения у пациенток с СД в сравнении с обезболиванием наркотическими анальгетиками снижают побочные эффекты анальгезии, повышают удовлетворенность пациентов послеоперационной и качество обезболивания, что свидетельствует об эффективности новых методик обезболивания.

Литература

1. Шехтман, М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. Издание третье / М.М. Шехман // М, «Триада», 2005. — 816 с.
2. Акушерство. Клинические лекции: учебное пособие / Под ред. Проф. О.В. Макарова. — ГЭОТАР-Медиа. — 2007. — 640 с.
3. Diabetes Atlas, 3rd edition. International Diabetes Federation, 2006.

4. Rawal N., Van Zundert A., eds. Highlights in Regional Anaesthesia and Pain Therapy. XII. 2003. ESRA and Cyprint Ltd.

5. Волчков, В. А. Болевые синдромы в анестезиологии и реаниматологии / В. А. Волчков, Ю. Д. Игнатов, В. И. Страшнов. — М. : МЕДпрессинформ, 2006. — 320 с.

6. Михайлович, В. А. Болевой синдром / В. А. Михайлович, Ю. Д. Игнатов. — Л. : Медицина, 2009. — 336 с.

7. Секреты лечения боли / пер. с англ. под ред. Р. Каннера. — М. : БИНОМ, 2006. — 400 с.

8. Методика регионарной подапневротической анальгезии после операции кесарева сечения : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 24.06.2011 / С. И. Михалевич, Л. Ч. Недень, А. В. Ткачев, В. М. Русецкая, О. В. Литвинюк, Н. Н. Шантар, А. Г. Ровдо, О. В. Денисюк. — Минск, 2011. — 12 с.

9. Лечение женщин с сахарным диабетом I типа при беременности. утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 23.09.2011 / О.Н. Харкевич, А.Н. Барсуков, О.А.Панкратова, Т.Н. Скрипленок, В.В. Римашевский. Минск, 2011. — 24 с.

10. Анестезиологическое обеспечение и интенсивная терапия женщин с сахарным диабетом при беременности. утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 23.06.2011 / О.Н. Харкевич, О.А.Панкратова, Т.Н. Скрипленок, В.В. Римашевский. Минск, 2011. — 13 с.

CONSUMPTION OF ANALGESICS, THE CHARACTERISTIC SIDE EFFECTS AND SATISFACTION WITH ANALGESIA IN THE POSTOPERATIVE PERIOD FOR CAESAREAN SECTION IN PATIENTS WITH DIABETES

Neden L.Ch., Rimashevsky V.V., Khodzhaev A.V.

Summary. The article describes the features of consumption of analgesics, the characteristic side effects and satisfaction with analgesia in patients with diabetes after cesarean section, depending on the postoperative analgesia.

Keywords: cesarean section, postoperative period, analgesic consumption, side effects, satisfaction with analgesia, postoperative analgesia, diabetes.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТОДОВ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ АНАЛЬГЕЗИИ ПРИ ОПЕРАТИВНОМ РОДОРАЗРЕШЕНИИ БЕРЕМЕННЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Недень Л.Ч., Римашевский В.В.

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

Резюме. В статье изложена характеристика эффективности анальгезии послеоперационного болевого синдрома при операции кесарева сечения у беременных с сахарным диабетом, в зависимости от метода обезболивания послеоперационного периода.

Ключевые слова: кесарево сечение, послеоперационный период, послеоперационный болевой синдром, визуально-аналоговая шкала, послеоперационная анальгезия, сахарный диабет.

Введение. В последние десятилетия был проведен ряд исследований показавших преимущества регионарной анальгезии над общим обезболиванием [1, 2, 3, 4] в раннем послеоперационном периоде. С большой достоверностью было показано, что регионарная анестезия обеспечивает высокое качество обезболивания, нежели анальгезия, основанная на применении опиатов [5, 6, 7, 8].

Современное развитие науки и техники позволяет по-новому взглянуть на испытанные временем регионарные методики обезболивания, обеспечивая значительными преимуществами их использование у пациентов с разнообразной патологией и разного возраста [7, 8, 9].

Нет необходимости доказывать высокую значимость послеоперационного обезболивания. Боль у прооперированного пациента, особенно с системными тяжелыми сопутствующими заболеваниями, является основным препятствием на пути к его скорейшей реабилитации. Недостаточная анальгезия приводит к психоэмоциональному дискомфорту, нарушениям метаболизма, иммобилизации и ограничению дыхательных движений, что в свою очередь может стать причиной развития большого числа осложнений со стороны всех жизненно важных систем и органов [1, 3, 4, 8, 9]. Одной из важных областей, в которой послеоперационное обезболивание играет ключевую роль в адаптации пациента, является акушерская анестезиология. Операция кесарева сечения известна миру с давних времен, однако по прошествии веков однозначного мнения об обеспечении адекватной послеоперационной анальгезии не сложилось. Основной целью, которую необходимо преследовать в послеоперационном периоде, является быстрое восстановление женщины, чтобы дать ей возможность самостоятельно заботиться о своем ребенке [8, 9]. Особую актуальность данный тезис приобретает у беременных с сахарным диабетом, поскольку стабилизация углеводного обмена у этих пациентов возможна лишь при эффективном купировании эндокринно-метаболических проявлений стресс-ответа [13, 14, 15].

Наличие большого арсенала анальгетических средств в комбинации с различными путями и методами их введения дает возможность индивидуального выбора схемы мультимодальной анальгезии для каждого пациента. Однако в настоящее время остаются недостаточно освещенными вопросы безопасности и эффективности мультимодальной анальгезии у пациентов с сахарным диабетом, включающей нестероидное противовоспалительное средство, введенное внутримышечно, и местный анестетик длительного действия, введенный в рану через мультипоровый катетер или в эпидуральное пространство после операции кесарева сечения.

В связи с этим актуальны исследования по разработке и внедрению в клиническую практику патогенетически обоснованных методов, направленных на предотвращение развития послеоперационного болевого синдрома и значительное снижение его интенсивности путем использования местного анестетика длительного действия (бупивакаин), введенного в операционную рану или эпидурально, и НПВС (кеторолака трометамин) у пациентов с сахарным диабетом после операции кесарева сечения.

Цель исследования: повышение эффективности медицинской помощи женщинам с сахарным диабетом после родоразрешения операцией кесарева сечения на основании разработки и внедрения методов обезболивания в послеоперационном периоде, включающего сочетанное использование местного анестетика длительного действия (бупивакаина), введенного в подпапонаевротическое про-

странство, продленной эпидуральной анальгезии и нестероидного противовоспалительного лекарственного средства (кеторолак трометамин).

Материал и методы исследования. Исследование проводилось на базе кафедры анестезиологии и реаниматологии и акушерства, гинекологии и репродуктивного здоровья Государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования» (БелМАПО), на базе родильного observationalного отделения и отделения анестезиологии и реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии для беременных, рожениц и гинекологических пациентов ГУ РНПЦ «Мать и дитя».

В работе представлены результаты проспективного анализа данных исследования историй родов, протоколов операций и наблюдения раннего послеоперационного периода у 181 беременной с сахарным диабетом I типа, подвергшейся родоразрешению путем операции кесарева сечения, как в плановом, так и в экстренном порядке, в период с 2008 по 2013 годы на базе ГУ РНПЦ «Мать и дитя».

Группы наблюдения составили 120 беременных женщин. В зависимости от варианта проводимого обезболивания пациенты были разделены на две группы:

I группа — 61 пациент, которым послеоперационная анальгезия осуществлялась путем введения 20 мл 0,25% раствора бупивакаина в подпапоневротическое пространство через мультипоровый катетер и внутримышечного введения НПВС (кеторолак трометамин).

II группа — 59 пациентов, которым обезболивание проводилось путем продленной эпидуральной анальгезии: введения 0,2% раствора ропивакаина в комбинации с суфентанилом (0,5мкг/мл раствора) со скоростью 6–8 мл/час и внутримышечного введения НПВС (кеторолак трометамин).

Группой сравнения (III) являлся 61 пациент, которым с целью купирования послеоперационного болевого синдрома применяли внутримышечное введение тримеперидина (промедол).

В исследование не входили женщины после экстракорпорального оплодотворения, с многоплодной беременностью, с наличием длительного бесплодия в анамнезе, а также родоразрешенные в сроке беременности до 37 недель.

Для решения поставленных задач все пациенты каждой из групп исследования были разделены на две клинические подгруппы в зависимости от использованного метода анестезии. Подгруппа А (IA, IIA, IIIA) была сформирована из пациентов, которым проводилось спинальная анестезия (СА). Подгруппа В (IB, IIB, IIIB) — пациенты, которым проводилась многокомпонентная сбалансированная анестезия с искусственной вентиляцией легких через эндотрахеальную трубку (МСА+ИВЛ).

В каждой подгруппе исследования были пациенты, которым были выполнены как плановые, так и экстренные операции кесарева сечения (таблица 1).

По количеству пациентов, количеству плановых и экстренных операций в подгруппах, группы исследования были сопоставимы, достоверных различий между группами не найдено, $p > 0,05$. По анализу данных изучения условий жизни, вредных привычек, уровня образования, социального статуса и семейного положения группы наблюдаемых женщин были сопоставимы, достоверных различий между группами не найдено, $p > 0,05$. Группы сопоставимы по возрасту, росту и весу, достоверных различий между группами не найдено, $p > 0,05$.

Таблица 1 — Распределение пациентов по срокам выполнения операций

Группа исследования (число пациентов, n)	Подгруппа исследования (число пациентов, n)
I n=61	IA, n=32
	IB, n=29
II n=59	IIA, n=28
	IIB, n=31
III n=61	IIIA, n=31
	IIIB, n=30

Все женщины обследованы с помощью общих клинических методов (анамнез, осмотр). В работе также использованы методы специальной клинической диагностики (акушерские, психологические и психометрические), инструментальной диагностики (УЗИ матки, плода, внутренних органов, фетометрия, доплерометрия, кардиотокография и др.) и лабораторного обследования (в соответствии с нормативными документами).

Обследование, лечение, родоразрешение, показания к оперативному родоразрешению, ведение в послеоперационном периоде женщин осуществлялось в соответствии с «Клинические протоколы наблюдения беременных, рожениц, родильниц, диагностики и лечения в акушерстве и гинекологии», утвержденный приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 05.06.2007 года № 66. Методики проведения послеоперационной анальгезии и лечения описаны в инструкциях по применению: «Методика регионарной подапоневротической анальгезии после операции кесарева сечения» № 046–0511 утвержденная Министерством Здравоохранения Республики Беларусь от 24.06.2011 года, «Лечение женщин с сахарным диабетом при беременности» №058–0622 утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 23.09.2011, и «Анестезиологическое обеспечение и интенсивная терапия женщин с сахарным диабетом при беременности» №035–0411 утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 23.06.2011 [10, 11, 12].

Результаты исследований обработаны статистически с использованием статистических программ Microsoft Excel, BIostat [Primer of Biostatistics, S.A.Glantz] и STATISTICA 7.0. Использовались параметрические и непараметрические критерии статистики. Различия между величинами считали значимыми при величине ошибки менее 5% ($p < 0,05$). Результаты исследования представлены в виде: Me (25–75%), где Me — медиана, 25–75% — процентиля; p — достигнутый уровень значимости; n — объем анализируемой выборки.

Результаты исследования. Критерием эффективности проводимой послеоперационной анальгезии считают снижение интенсивности болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) более 3 баллов из 10.

В основных подгруппах и в подгруппах сравнения интенсивность болевого синдрома по ВАШ в покое и при кашле, продолжительность безболевого периода с момента окончания операции до возникновения болевого синдрома не имели статистически значимых отличий, $p > 0,05$ (таблицы 2, 3).

Таблица 2 — Оценка послеоперационного болевого синдрома при СА, (Ме (25Q-75Q))

Показатель исследования	Подгруппы исследования			Достоверность различий (p)
	IA n=32	IIA n=28	IIIA n=31	
Продолжительность безболевого периода с момента окончания операции до возникновения болевого синдрома, час	2,33 (2,13–2,50)	2,23 (2,15–2,35)	2,28 (2,08–2,49)	$p_{IA-IIIA}>0,05$ $p_{IIA-IIIA}>0,05$ $p_{IA-IIA}>0,05$
Уровень боли в покое, баллы по ВАШ	2,20 (2,10–2,30)	2,20 (2,20–2,40)	2,20 (2,05–2,30)	$p_{IA-IIIA}>0,05$ $p_{IIA-IIIA}>0,05$ $p_{IA-IIA}>0,05$
Уровень боли при кашле, баллы по ВАШ	4,20 (4,10–4,20)	4,20 (4,10–4,30)	4,20 (3,90–4,30)	$p_{IA-IIIA}>0,05$ $p_{IIA-IIIA}>0,05$ $p_{IA-IIA}>0,05$

Продолжительность безболевого периода исследования при СА с момента окончания операции до возникновения болевого синдрома составила в подгруппе IA 2,33 (2,21–2,38) часа, в подгруппе IIA — 2,23 (2,15–2,35) часа и в подгруппе сравнения IIIA — 2,28 (2,07–2,49) часа (таблица 2). Время до первого введения анальгетика составило в подгруппе IB 0,34 (0,28–0,45) часа, в подгруппе IIB — 0,34 (0,33–0,41), и подгруппе сравнения IIIB — 0,36 (0,25–0,43) часа (таблица 3).

Интенсивность боли в покое у пациентов I группы до начала анальгезии составила в IA подгруппе 2,2 (2,10–2,30) балла по ВАШ, в IB подгруппе 2,4 (2,40–2,50) балла по ВАШ.

На фоне анальгетической терапии 0,25% раствором бупивакаина в сочетании с системным применением кеторолака трометамин средняя интенсивность боли в покое через 3 часа достоверно снизилась на 68,2% относительно исходной и составила 0,7 (0,60–0,90) балла по ВАШ в IA подгруппе и в подгруппе IB на 66,7%, что составило 0,7 (0,60–0,90) балла по ВАШ, $p<0,05$ (таблица 4, 5). В дальнейшем на протяжении 48 часов проведения анальгетической терапии у пациентов первой группы значения интенсивности боли в покое не превышали 2,0 баллов по ВАШ (таблица 4, 5).

Таблица 3 — Оценка послеоперационного болевого синдрома при МСА+НЛА, (Ме (25Q-75Q))

Показатель исследования	Подгруппы исследования			Достоверность различий (p)
	IV n=29	IIV n=31	IIIV n=30	
Продолжительность безболевого периода с момента окончания операции до возникновения болевого синдрома, час	0,34 (0,25–0,45)	0,34 (0,33–0,41)	0,36 (0,25–0,43)	$p_{IV-IIIV}>0,05$ $p_{IIV-IIIV}>0,05$ $p_{IV-IIV}>0,05$
Уровень боли в покое, баллы по ВАШ	2,40 (2,40–2,50)	2,40 (2,40–2,50)	2,40 (2,40–2,50)	$p_{IV-IIIV}>0,05$ $p_{IIV-IIIV}>0,05$ $p_{IV-IIV}>0,05$
Уровень боли при кашле, баллы по ВАШ	4,55 (4,50–4,60)	4,50 (4,50–4,60)	4,50 (4,50–4,60)	$p_{IV-IIIV}>0,05$ $p_{IIV-IIIV}>0,05$ $p_{IV-IIV}>0,05$

Интенсивность боли в покое у пациентов II группы до начала анальгезии составила в подгруппе IIA 2,2 (2,2–2,4) балла по ВАШ, в подгруппе IIB 2,4 (2,40–2,50) балла по ВАШ. Снижение интенсивности боли на фоне продленной эпиду-

ральной анальгезии 0,2% раствором ропивакаина с суфентанилом в сочетании с системным применением кеторолака трометамин на 63,6% от исходной достоверно отмечено через 3 часа в подгруппе ПА и составило 0,8 (0,60–0,90) балла по ВАШ, на 66,7% интенсивность боли снижена в подгруппе ПВ, что составило 0,8 (0,70–0,95) балла по ВАШ, $p < 0,05$. Во второй группе исследования интенсивность боли в покое оставалась в пределах низких значений в течение всего послеоперационного периода и не превышала 2,0 баллов по ВАШ.

У пациентов группы сравнения интенсивность боли до проведения анальгезии в покое составила в подгруппе ПША 2,2 (2,05–2,30) балла по ВАШ, в подгруппе ПВВ — 2,4 (2,4–2,5) балла по ВАШ. Средняя интенсивность боли в группах снизилась на 40,9% к 3 часу проведения анальгетической терапии с использованием промедола в ПША подгруппе и составила 1,3 (1,15–1,35) балла ($p < 0,05$), и в ПВВ подгруппе снизилась на 37,5%, что составила 1,5 (1,4–1,6) балла ($p < 0,05$).

Если у пациентов, получавших анальгетическую терапию раствором бупивакаина в сочетании с применением кеторолака трометамин и продолненной эпидуральной анальгезии, интенсивность боли в покое за все время послеоперационного периода не превышала 2,0 баллов по ВАШ, то у пациентов группы сравнения интенсивность боли в покое после операции была выше рекомендуемых значений и достигала допустимого уровня лишь через 24 часа после операции. Показатели интенсивности боли в покое у пациентов подгрупп исследования представлены в таблицах 4 и 5.

Таблица 4 — Динамика боли по ВАШ в покое при СА, баллы

Этап исследования после операции кесарева сечения	Подгруппы исследования			Достоверность различий, (p)
	IA n=32	ПА n=28	ПША n=31	
Уровень боли до начала анальгезии	2,20 (2,10–2,30)	2,20 (2,20–2,40)	2,20 (2,05–2,30)	$R_{IA-ПША} > 0,05$ $R_{ПА-ПША} > 0,05$ $R_{IA-ПА} > 0,05$
Через 3 часа	0,75 (0,60–0,90)	0,65 (0,60–0,90)	1,3 (1,15–1,45)	$R_{IA-ПША} < 0,05$ $R_{ПА-ПША} < 0,05$ $R_{IA-ПА} > 0,05$
Через 6 часов	0,95 (0,70–1,10)	0,90 (0,80–1,10)	1,6 (1,50–1,90)	$R_{IA-ПША} < 0,05$ $R_{ПА-ПША} < 0,05$ $R_{IA-ПА} > 0,05$
Через 9 часов	1,65 (1,50–1,70)	1,60 (1,50–1,70)	2,70 (2,55–2,95)	$R_{IA-ПША} < 0,05$ $R_{ПА-ПША} < 0,05$ $R_{IA-ПА} > 0,05$
Через 12 часов	1,50 (1,35–1,60)	1,45 (1,40–1,60)	2,30 (2,20–2,55)	$R_{IA-ПША} < 0,05$ $R_{ПА-ПША} < 0,05$ $R_{IA-ПА} > 0,05$
Через 24 часов	1,20 (1,10–1,25)	1,20 (1,10–1,20)	1,85 (1,70–2,05)	$R_{IA-ПША} < 0,05$ $R_{ПА-ПША} < 0,05$ $R_{IA-ПА} > 0,05$
Через 36 часов	0,90 (0,90–1,05)	0,90 (0,80–1,00)	1,50 (1,50–1,60)	$R_{IA-ПША} < 0,05$ $R_{ПА-ПША} < 0,05$ $R_{IA-ПА} > 0,05$
Через 48 часов	0,70 (0,70–0,85)	0,70 (0,70–0,80)	1,20 (1,20–1,30)	$R_{IA-ПША} < 0,05$ $R_{ПА-ПША} < 0,05$ $R_{IA-ПА} > 0,05$

Таблица 5 — Динамика боли по ВАШ в покое при МСА+НЛА, баллы

Этап исследования после операции кесарева сечения	Подгруппы исследования			Достоверность различий, (p)
	IB n=29	IIВ n=31	IIIВ n=30	
Уровень боли до начала анальгезии	2,40 (2,40–2,50)	2,40 (2,40–2,50)	2,40 (2,40–2,50)	$p_{IB-IIВ} > 0,05$ $p_{IIВ-IIIВ} > 0,05$ $p_{IB-IIIВ} > 0,05$
Через 3 часа	0,75 (0,60–0,95)	0,75 (0,70–0,95)	1,50 (1,40–1,65)	$p_{IB-IIВ} < 0,05$ $p_{IIВ-IIIВ} < 0,05$ $p_{IB-IIIВ} > 0,05$
Через 6 часов	0,95 (0,80–1,10)	0,90 (0,90–1,0)	1,80 (1,70–1,95)	$p_{IB-IIВ} < 0,05$ $p_{IIВ-IIIВ} < 0,05$ $p_{IB-IIIВ} > 0,05$
Через 9 часов	1,70 (1,60–1,85)	1,65 (1,60–1,80)	2,75 (2,60–2,80)	$p_{IB-IIВ} < 0,05$ $p_{IIВ-IIIВ} < 0,05$ $p_{IB-IIIВ} > 0,05$
Через 12 часов	1,50 (1,40–1,65)	1,50 (1,40–1,60)	2,40 (2,30–2,55)	$p_{IB-IIВ} < 0,05$ $p_{IIВ-IIIВ} < 0,05$ $p_{IB-IIIВ} > 0,05$
Через 24 часов	1,20 (1,10–1,25)	1,20 (1,10–1,30)	2,10 (1,90–2,30)	$p_{IB-IIВ} < 0,05$ $p_{IIВ-IIIВ} < 0,05$ $p_{IB-IIIВ} > 0,05$
Через 36 часов	1,00 (0,90–1,05)	1,00 (0,95–1,00)	1,60 (1,50–1,70)	$p_{IB-IIВ} < 0,05$ $p_{IIВ-IIIВ} < 0,05$ $p_{IB-IIIВ} > 0,05$
Через 48 часов	0,80 (0,70–0,85)	0,75 (0,70–0,80)	1,20 (1,20–1,35)	$p_{IB-IIВ} < 0,05$ $p_{IIВ-IIIВ} < 0,05$ $p_{IB-IIIВ} > 0,05$

Не выявлено достоверных различий в интенсивности боли в покое до начала анальгезии в основных подгруппах с подгруппами сравнения, $p > 0,05$. На этапах 3, 6, 9, 12, 24, 36 и 48 часов исследования, достоверные различия интенсивности болевого синдрома по ВАШ выявлены между I, II подгруппой и подгруппой сравнения, $p < 0,05$. Между значениями интенсивности боли в покое у пациентов основных подгрупп статистически значимых различий не было, $p > 0,05$.

Боль в покое не вполне отражает потребность пациента в обезболивании, поскольку для скорейшей реабилитации в раннем послеоперационном периоде пациенту необходима активизация: пациент должен откашливать мокроту, заниматься лечебной физкультурой. Поэтому наиболее показательной в оценке выраженности болевого синдрома является оценка боли при кашле, глубоком форсированном вдохе.

У пациентов I группы до начала анальгезии интенсивность боли при кашле составила: в IA подгруппе 4,2 (4,1–4,2) балла по ВАШ, в IB подгруппе 4,55 (4,5–4,6) балла по ВАШ (таблица 6, 7).

Таблица 6 — Динамика боли по ВАШ при кашле при СА, баллы

Этап исследования после операции кесарева сечения	Подгруппы исследования			Достоверность различий, (p)
	IA n=32	IIA n=28	IIIA n=31	
Уровень боли до начала анальгезии	4,20 (4,10–4,20)	4,20 (4,10–4,30)	4,20 (3,90–4,30)	$P_{IA-IIA} > 0,05$ $P_{IIA-IIIA} > 0,05$ $P_{IA-IIIA} > 0,05$
Через 3 часа	1,75 (1,60–1,90)	1,70 (1,60–1,75)	3,60 (3,45–3,85)	$P_{IA-IIA} < 0,05$ $P_{IIA-IIIA} < 0,05$ $P_{IA-IIIA} > 0,05$
Через 6 часов	2,00 (2,00–2,20)	2,00 (2,00–2,10)	4,10 (3,80–4,40)	$P_{IA-IIA} < 0,05$ $P_{IIA-IIIA} < 0,05$ $P_{IA-IIIA} > 0,05$
Через 9 часов	2,45 (2,40–2,55)	2,40 (2,40–2,50)	4,30 (4,15–4,50)	$P_{IA-IIA} < 0,05$ $P_{IIA-IIIA} < 0,05$ $P_{IA-IIIA} > 0,05$
Через 12 часов	2,60 (2,60–2,75)	2,60 (2,60–2,70)	4,65 (4,50–4,85)	$P_{IA-IIA} < 0,05$ $P_{IIA-IIIA} < 0,05$ $P_{IA-IIIA} > 0,05$
Через 24 часов	2,20 (2,20–2,35)	2,20 (2,20–2,30)	3,60 (3,50–3,85)	$P_{IA-IIA} < 0,05$ $P_{IIA-IIIA} < 0,05$ $P_{IA-IIIA} > 0,05$
Через 36 часов	2,00 (2,00–2,15)	2,00 (2,00–2,10)	3,30 (3,10–3,70)	$P_{IA-IIA} < 0,05$ $P_{IIA-IIIA} < 0,05$ $P_{IA-IIIA} > 0,05$
Через 48 часов	1,90 (1,80–2,00)	1,90 (1,85–2,00)	3,20 (3,10–3,50)	$P_{IA-IIA} < 0,05$ $P_{IIA-IIIA} < 0,05$ $P_{IA-IIIA} > 0,05$

Через 3 часа после проведения анальгезии 0,25% раствором бупивакаина в сочетании с системным применением кеторолака трометамин интенсивность боли при кашле достоверно снизилась на 59,5% и составила 1,7 (1,6–1,8) балла по ВАШ в IA подгруппе, и снизилась на 62,6% в подгруппе IB, что составило 1,7 (1,6–1,8) балла по ВАШ, $p < 0,05$ (таблица 5.5, 5.6). Через 6 часов после проведения анальгезии интенсивность боли при кашле достоверно снизилась на 52,4% и составила 2,0 (2,0–2,1) балла по ВАШ в IA подгруппе, и на 53,8% в IB подгруппе, что составило 2,1 (2,0–2,2) балла по ВАШ, $p < 0,05$. В дальнейшем, к 12 часам после начала анальгезии, отмечалось умеренное нарастание болевого синдрома, что связано с активизацией пациента в первые сутки после операции. С 24 часов после начала анальгезии интенсивность боли продолжала снижаться и в течение вторых послеоперационных суток не превышала 3,0 баллов по ВАШ.

Таблица 7 — Динамика боли по ВАШ при кашле при МСА+НЛА, баллы

Этап исследования после операции кесарева сечения	Подгруппы исследования			Достоверность различий, (p)
	IB n=29	IIВ n=31	IIIВ n=30	
Уровень боли до начала анальгезии	4,55 (4,50–4,60)	4,50 (4,50–4,60)	4,50 (4,50–4,60)	$P_{IB-IIВ} > 0,05$ $P_{IIВ-IIIВ} > 0,05$ $P_{IB-IIIВ} > 0,05$
Через 3 часа	1,75 (1,60–1,85)	1,70 (1,70–1,80)	3,80 (3,70–3,95)	$P_{IB-IIВ} < 0,05$ $P_{IIВ-IIIВ} < 0,05$ $P_{IB-IIIВ} > 0,05$
Через 6 часов	2,15 (2,00–2,20)	2,10 (2,10–2,20)	4,20 (3,90–4,40)	$P_{IB-IIВ} < 0,05$ $P_{IIВ-IIIВ} < 0,05$ $P_{IB-IIIВ} > 0,05$
Через 9 часов	2,55 (2,40–2,65)	2,50 (2,50–2,55)	4,55 (4,20–4,65)	$P_{IB-IIВ} < 0,05$ $P_{IIВ-IIIВ} < 0,05$ $P_{IB-IIIВ} > 0,05$
Через 12 часов	2,65 (2,60–2,70)	2,60 (2,55–2,70)	4,70 (4,60–4,95)	$P_{IB-IIВ} < 0,05$ $P_{IIВ-IIIВ} < 0,05$ $P_{IB-IIIВ} > 0,05$
Через 24 часов	2,30 (2,20–2,35)	2,30 (2,30–2,35)	3,80 (3,70–3,90)	$P_{IB-IIВ} < 0,05$ $P_{IIВ-IIIВ} < 0,05$ $P_{IB-IIIВ} > 0,05$
Через 36 часов	2,10 (2,00–2,15)	2,10 (2,05–2,10)	3,60 (3,40–3,70)	$P_{IB-IIВ} < 0,05$ $P_{IIВ-IIIВ} < 0,05$ $P_{IB-IIIВ} > 0,05$
Через 48 часов	1,90 (1,80–2,10)	1,90 (1,90–2,00)	3,30 (3,20–3,45)	$P_{IB-IIВ} < 0,05$ $P_{IIВ-IIIВ} < 0,05$ $P_{IB-IIIВ} > 0,05$

У пациентов II группы интенсивность боли при кашле до анальгезии составила во IIА подгруппе 4,2 (4,1–4,3) балла по ВАШ, в подгруппе IIВ 4,5 (4,5–4,6) балла по ВАШ. После начала эпидуральной анальгезии в сочетании с системным применением кеторолака трометамин средняя интенсивность боли через 3 часа достоверно снизилась на 59,5% в IIА подгруппе и составила 1,7 (1,6–1,8) балла по ВАШ и на 62,2% снижена интенсивность боли в подгруппе IIВ, что составило 1,7 (1,7–1,8) балла по ВАШ, $p < 0,05$. Через 6 часов после начала ПЭА в сочетании с системным применением кеторолака трометамин средняя интенсивность боли достоверно снизилась на 55,6% во IIА подгруппе и составила 2,0 (2,0–2,1) балла по ВАШ и на 53,3% снижена интенсивность боли в подгруппе IIВ, что составило 2,1 (2,1–2,2) балла по ВАШ, $p < 0,05$. В дальнейшем так же, как и у пациентов I группы, до 12 часов после начала анальгезии, отмечалось умеренное нарастание интенсивности боли, также связанное, с активизацией пациентов. Как и у пациентов I группы, интенсивность боли при кашле у пациентов II группы на 2 сутки послеоперационного периода была невысокой и не превышала 3,0 баллов по ВАШ.

Во всех основных группах исследования у пациентов динамика снижения выраженности болевого синдрома при кашле была положительной на протяже-

нии всего периода наблюдения и уже через 3 часа от момента начала обезболивания соответствовала основному критерию адекватности анальгезии.

У пациентов III группы, получавших анальгезию промедолом, интенсивность боли при кашле перед началом обезболивания составила: в подгруппе IIIA — 4,2 (3,9–4,3) балла по ВАШ, в подгруппе IIIB — 4,5 (4,5–4,6) балла по ВАШ. Через 3 часа после начала анальгезии интенсивность боли при кашле достоверно снизилась на 14,3% в подгруппе IIIA и составила 3,6 (3,45–3,75) балла по ВАШ, на 15,6% в подгруппе IIIB, что составила 3,8 (3,7–3,9) балла по ВАШ, $p < 0,05$; через 6 часов — на 4,7% в подгруппе IIIA и составила 4,0 (3,8–4,2) балла по ВАШ, на 6,73% в подгруппе IIIB и составила 4,2 (3,9–4,3) балла по ВАШ, $p < 0,05$. Лишь после 36 часов обезболивания интенсивность боли при кашле уменьшилась на 21,4% от исходного в подгруппе IIIA и составила 3,3 (3,2–3,5) балла по ВАШ, на 20,0% в подгруппе IIIB и составила 3,6 (3,4–3,6) балла по ВАШ, $p < 0,05$.

Интенсивность боли при кашле у пациентов исследуемых групп до начала обезболивания достоверно не отличались между собой, $p > 0,05$. Через 3 часа после начала анальгезии интенсивность боли при кашле у пациентов I и II группы была достоверно ниже, чем у пациентов группы сравнения, $p < 0,05$. Динамика снижения выраженности болевого синдрома по ВАШ при кашле во всех трех группах была на всех этапах периода наблюдения и характеризовалась достоверными внутригрупповыми отличиями от исходных значений, $p < 0,05$.

Увеличение интенсивности болевого синдрома у пациентов исследуемых групп в период от 6 до 12 часов после начала анальгезии мы связываем с активизацией пациентов в первые сутки после операции и началом послеоперационной реабилитации.

В целом, методы анальгезии раствором бупивакаина введенного в подпапневротическое пространство и продленная эпидуральная анальгезия в сочетании с системным применением кеторолака трометамина позволяет успешно контролировать болевой синдром при активизации родильниц с СД после операций кесарева сечения.

Анальгезия промедолом не позволяет избежать развития выраженного послеоперационного болевого синдрома при операции кесарева сечения, что требовало дополнительного введения обезболивающих препаратов у 56 пациентов в этой группе. В группе сравнения при использовании наркотических анальгетиков у женщин возникала заторможенность, которая не позволяла пациентам совершить глубокий вдох, эффективно кашлять (что способствовало нарушению эвакуаторной функций легких) и самостоятельно себя обслуживать.

Оценка динамики болевого синдрома у женщин в состоянии покоя и при кашле по ВАШ свидетельствует, что использование раствора бупивакаина, введенного в подпапневротическое пространство через мультипоровый катетер и продленная эпидуральная анальгезия в сочетании с системным применением кеторолака трометамина по сравнению с традиционной терапией тримеперидином улучшает эффективность послеоперационного обезболивания у пациентов с сахарным диабетом при операции кесарева сечения. У этих пациентов болевой синдром практически полностью отсутствовал или был минимален, что позволяло проводить раннюю активизацию: пациенты могли поворачиваться в постели, глубоко дышать, эффективно откашливать мокроту, самостоятельно себя обслуживать, начать раннее энтеральное питание, раньше сесть и подниматься.

Выводы

1. Интенсивность боли в покое и при кашле у пациентов исследуемых группах в послеоперационном периоде до начала обезболивания достоверно не отличались между собой, $p > 0,05$.

2. При использовании у пациентов основных групп исследования метода послеоперационной анальгезии, включающего введение раствора бупивакаина через мультипоровый катетер в подпапневротическое пространство и продленной эпидуральной анальгезии в сочетании с применением кеторолака трометамина, отмечено достоверное снижение боли до 3 и менее баллов по ВАШ (в покое и при кашле) по сравнению с группой пациентов, получавших с целью анальгезии три-меперидин, на протяжении 48 часов после родоразрешения, начиная с момента начала анальгезии $p < 0,05$.

3. Через 3 часа от начала анальгезии интенсивность боли в покое и при кашле у пациентов I и II группы исследования была достоверно ниже, чем у пациентов группы сравнения, $p < 0,05$.

4. Динамика снижения выраженности болевого синдрома по ВАШ при кашле во всех трех группах была положительной на всех этапах периода наблюдения и характеризовалась достоверными внутригрупповыми отличиями от исходных значений, $p < 0,05$.

5. Между значениями интенсивности боли в покое и при кашле у пациентов основных групп исследования статистически значимых различий не выявлено, $p > 0,05$.

6. Применяемые методы регионарной послеоперационной анальгезии позволяют эффективно снижать выраженность болевого синдрома в покое и при кашле при кесаревом сечении у женщин с СД.

Заключение. Использование в раннем послеоперационном периоде при кесаревом сечении у женщин с СД регионарных методик анальгезии (подапневротической анальгезии и ПЭА) в сравнении с традиционной анальгезией достоверно снижает интенсивность послеоперационного болевого синдрома.

В раннем послеоперационном периоде у пациентов с СД на фоне регионарной анальгетической терапии в сочетании с кеторолак трометамином интенсивность боли в покое не превышала 2,0 баллов по визуально-аналоговой шкале, в то время как у пациентов при применении опиоидных анальгетиков была выше рекомендуемых значений (2,3–2,7 балла) и достигала допустимого уровня только к началу вторых суток после операции. Интенсивность боли при кашле снижалась через 3–6–9 часов после анальгезии во всех подгруппах пациентов, затем умеренно нарастала в связи с активацией пациентов и снижалась через 24 часа от начала анальгезии, не превышая в дальнейшем допустимого уровня при использовании регионарной анальгезии, в то время как при использовании наркотических лекарственных средств эта динамика была менее выражена, а интенсивность боли при кашле выше. Это свидетельствует о более высокой эффективности послеоперационного обезболивания путем подапневротического введения бупивакаина и продленной эпидуральной анальгезии в сочетании с кеторолак трометамином по сравнению с традиционным режимом системной опиоидной анальгезии.

Литература

1. Волчков, В. А. Болевые синдромы в анестезиологии и реаниматологии / В. А. Волчков, Ю. Д. Игнатов, В. И. Страшнов. — М. : МЕДпрессинформ, 2006. — 320 с.

2. Воронко, Е. А. Острая и хроническая боль. Диагностика, тактика, лечение в системе первичной медицинской помощи : учеб.-метод. пособие / Е. А. Воронко. — 2-е изд. — Минск : БелМАПО, 2010. — 66 с.
3. Завада, Н. В. Основные принципы послеоперационной аналгезии у хирургических больных / Н. В. Завада // Медицина. — 2007. — № 1. — С. 56–59.
4. Михайлович, В. А. Болевой синдром / В. А. Михайлович, Ю. Д. Игнатов. — Л. : Медицина, 2009. — 336 с.
5. Наркотические анальгетики : учеб. пособие для врачей, клин. интернов, ординаторов, аспирантов, студентов мед. и фармацевт. вузов / М. В. Покровский [и др.] ; Белгород. гос. нац. исслед. ун-т, Ин-т последиплом. мед. образования. — [Б. м.] : ИПК НИУ «БелГУ», 2011. — 55 с.
6. Лекарственные препараты в Беларуси : справочник Видаль. — 3-е изд. — М. : Аст-раФармСервис, 2011. — 942 с.
7. Секреты лечения боли / пер. с англ. под ред. Р. Каннера. — М. : БИНОМ, 2006. — 400 с.
8. Недень, Л. Ч. Применение раневого мультипорового катетера при кесаревом сечении для лечения послеоперационного болевого синдрома / Л. Ч. Недень // *Arg medica*. — 2013. — № 2. — С. 89–102.
9. Михалевиц, С. И. Послеоперационная аналгезия операции кесарева сечения / С. И. Михалевиц, Л. Ч. Недень // *Репродуктив. здоровье. Вост. Европа*. — 2012. — № 5. — С. 382–389. — Инновации в акушерстве, гинекологии и неонатологии : тез. IX съезда акушеров, гинекологов и неонатологов Респ. Беларусь.
10. Методика регионарной подапневротической аналгезии после операции кесарева сечения : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 24.06.2011 / С. И. Михалевиц, Л. Ч. Недень, А. В. Ткачев, В. М. Русецкая, О. В. Литвинюк, Н. Н. Шантар, А. Г. Ровдо, О. В. Денисюк. — Минск, 2011. — 12 с.
11. Лечение женщин с сахарным диабетом I типа при беременности. утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 23.09.2011 / О.Н. Харкевич, А.Н. Барсуков, О.А.Панкратова, Т.Н. Скрипленок, В.В. Римашевский. Минск, 2011. — 24 с.
12. Анестезиологическое обеспечение и интенсивная терапия женщин с сахарным диабетом при беременности. утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 23.06.2011 / О.Н. Харкевич, О.А.Панкратова, Т.Н. Скрипленок, В.В. Римашевский. Минск, 2011. — 13 с.
13. Шехтман, М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. Издание третье / М.М. Шехтман // М, «Триада», 2005. — 816 с.
14. Акушерство. Клинические лекции: учебное пособие / Под ред. Проф. О.В. Макарова. — ГЭОТАР-Медиа. — 2007. — 640 с.
15. *Diabetes Atlas*, 3rd edition. International Diabetes Federation, 2006.

THE EFFECTIVENESS OF THE METHODS OF POSTOPERATIVE ANALGESIA FOR OPERATIVE DELIVERY OF PREGNANT WOMEN WITH DIABETES

Neden L.Ch., Rimashevsky V.V.

Summary. The article describes characteristics of effective analgesia postoperative pain in cesarean section in pregnant women with diabetes, depending on the method of postoperative analgesia.

Keywords: Cesarean section, postoperative period, postoperative pain, visual analogue scale, post-operative analgesia, diabetes.

ОСОБЕННОСТИ ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ ПЛАЦЕНТ У ПАЦИЕНТОК С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА

Панкратова О.А.¹, Римашевский В.В.², Курлович И.В.¹

ГУ "РНПЦ "Мать и дитя",

Белорусская медицинская академия последипломного образования,
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Представлены результаты гистологического исследования плацент у пациенток с сахарным диабетом (СД) 1 типа, получавших непрерывную подкожную инфузию инсулина (НПИИ) и множественные подкожные инъекции инсулина (МПИИ). НПИИ во время беременности позволила достичь лучшей компенсации углеводного обмена и улучшить метаболические процессы в плаценте.

Ключевые слова: СД 1 типа, беременность, инсулинотерапия, плацента.

Введение. При СД 1 типа фетоплацентарный комплекс (ФПК) существует в условиях расстройства микроциркуляции, клеточного метаболизма и хронической гипоксии [1], поэтому частота фетоплацентарной недостаточности (ФПН) при данном заболевании может достигать 100% [2,3]. Тяжесть нарушений его функции зависит от длительности заболевания, степени компенсации обменных процессов, наличия диабетических и акушерских осложнений, в первую очередь — гестоза [4,5]. Морфологические изменения в плаценте при СД 1 типа связаны с гипергликемией. При хронической декомпенсации СД у матери в плаценте выявляется утолщение стенок сосудов, к концу беременности — атеросклеротическое поражение спиральных артерий, фокальные некрозы синцитиотрофобласта [6]. Макроскопически отмечается увеличение массы и размеров плаценты до 2 раз (в сравнении с таковой при физиологической беременности) за счет пролиферации цитотрофобласта, разветвления и увеличения общей поверхности ворсин, отека и фиброза стромы средних и терминальных ворсин, ангиоматоза средних ворсин [7]. Ангиоматоз является своеобразной компенсаторной реакцией в ответ на развитие хронической гипоксии [8]. При тяжелых формах СД 1 типа, осложненных ангиопатиями, плацента может быть небольших размеров. Микроскопически у пациенток с СД 1 типа в плаценте выявляется неравномерное развитие ворсинчатого дерева с нарушением его васкуляризации, увеличение количества фибриноидно измененных и склерозированных ворсин, скопление фибрина в межворсинчатом пространстве (МВП). Снижение объема МВП приводит к снижению кровотока в ФПК и развитию ФПН, чему способствует высокий уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) у матери, имеющего высокое средство к кислороду [9].

С учетом значительных нарушений функции ФПК при СД 1 типа научный и практический интерес представляет сравнение морфологических изменений плацентарной ткани у пациенток с СД 1 типа при разных способах введения инсулина, так как оптимизация инсулинотерапии является одним из основных факторов улучшения состояния углеводного обмена и перинатальных исходов при данной патологии.

Цель. Выявить особенности морфологических изменений плацентарной ткани у пациенток с СД 1 типа, находящихся на разных режимах инсулинотерапии.

Материал и методы. Были обследованы 127 женщин во время беременности и родов, из них: 31 — с СД 1 типа, получавшая инсулинотерапию в режиме НПИИ, 65 — с СД 1 типа, получавших инсулинотерапию в режиме МПИИ, и 31 здоровая беременная женщина.

Группы существенно не различались по паритету беременности и родов и месту проживания ($p>0,05$). Все группы были однородны по возрасту, индексу массы тела ($p>0,05$), а основная группа и группа сравнения были сопоставимы по классам СД, согласно классификации Р. White в модификации З.В. Забаровской (1949, 2002) ($p>0,05$). Уровень HbA_{1c} в начале беременности был достоверно выше ($p<0,05$) у пациенток 1 группы — $8,5\pm 0,39\%$, чем у пациенток 2 группы — $7,6\pm 0,18\%$, что свидетельствует о худшей компенсации углеводного обмена у беременных основной группы на момент начала НПВИ.

У пациенток основной группы помповая инсулинотерапия была начата в $13,5\pm 1,26$ недель. Для проведения НПВИ использовали инсулиновый дозатор (помпу) MiniMed 508, фирмы Medtronic, США.

Гистологическое строение плацент определяли в патолого-анатомическом бюро г. Минска. Морфологическое исследование последов проводилось по стандартной методике формалиновой фиксации, спиртовой проводки и парафиновой заливки с изготовлением срезов толщиной 6–8 мкм и их окраской гематоксилином и эозином. Минимальное количество исследованных объектов плаценты — 12 куточков плаценты (по 4 из центральной, парацентральной и периферической зон).

Статистическая обработка результатов выполнена с использованием программы STATISTICA (версия 6.1).

Результаты исследования и обсуждение

Результаты гистологического исследования плацент обследованных женщин представлены в таблице.

Таблица — Результаты гистологического исследования плацент обследованных женщин

Показатель	Клинические группы					
	1 группа (НПВИ)		2 группа (МПВИ)		3 группа (здоровые)	
	n	%	n	%	n	%
	7	22,6	20	30,8**	2	6,5
	6	19,4	13	20,0	2	6,5
	0	0	5	7,7	0	0
	1	3,2	2	3,1	0	0
Зрелая плацента	26	83,9*	32	49,2**	29	93,5
Ускоренное созревание плаценты	2	6,5	12	18,5**	0	0
Диссоциированное созревание плаценты	2	6,5	9	13,8	2	6,5
Ангиоматоз ворсин	2	6,5*	15	23,1**	1	3,2
Фибриноид в МВП	2	6,5	5	7,7	0	0
Полнокровие ворсин	3	9,7	6	9,2	2	6,5
Гиперплазия синцитиотрофобласта	2	6,5*	15	23,1**	0	0

Примечания:

1. n — абсолютное количество женщин.
2. % — удельный вес женщин в группе.
3. * — достоверные различия между 1 и 2 группами.
4. ** — достоверные различия между 2 и 3 группами.

Микроскопически инфекционные изменения в плаценте чаще отмечались у пациенток с диабетом, достоверно чаще в сравнении с контрольной группой — у

пациенток, получавших МПИИ ($\chi^2_{(группа 1, группа 2)}=0,7, p>0,05$; $\chi^2_{(группа 1, контроль)}=3,2, p>0,05$; $\chi^2_{(группа 2, контроль)}=7,0, p<0,01$). Наиболее часто отмечались проявления серозного децидуита. При гистологическом исследовании зрелая плацентарная ткань достоверно чаще выявлена у пациенток на НПИИ и у здоровых женщин по сравнению с группой беременных, получавших МПИИ, существенных различий по удельному весу зрелой плацентарной ткани у пациенток на НПИИ по сравнению с группой здоровых женщин не отмечено ($\chi^2_{(группа 1, группа 2)}=10,5, p<0,01$; $\chi^2_{(группа 1, контроль)}=1,4, p>0,05$; $\chi^2_{(группа 2, контроль)}=17,8, p<0,001$). Случаи нарушения созревания плацентарной ткани в виде ускоренного и диссоциированного созревания чаще выявлялись у пациенток, получавших МПИИ, причем случаи ускоренного созревания плаценты — достоверно чаще по сравнению с группой здоровых женщин ($\chi^2_{(группа 1, группа 2)}=2,4, p>0,05$; $\chi^2_{(группа 1, контроль)}=2,1, p>0,05$; $\chi^2_{(группа 2, контроль)}=6,5, p<0,05$). Ангиоматоз ворсин плаценты, обусловленный гипоксическим поражением сосудов, достоверно чаще отмечался у пациенток, находившихся на МПИИ, тогда как не выявлено статистически значимых различий между группой беременных на НПИИ и группой здоровых женщин ($\chi^2_{(группа 1, группа 2)}=4,0, p<0,05$; $\chi^2_{(группа 1, контроль)}=0,4, p>0,05$; $\chi^2_{(группа 2, контроль)}=6,0, p<0,05$). Отложение фибриноида в МВП и являющиеся типичным для данного заболевания. Достоверно чаще в сравнении с другими группами у пациенток, получавших МПИИ, встречалась гиперплазия синцитиотрофобласта, являющаяся проявлением недостаточной компенсации углеводного обмена ($\chi^2_{(группа 1, группа 2)}=4,0, p<0,05$; $\chi^2_{(группа 1, контроль)}=2,1, p>0,05$; $\chi^2_{(группа 2, контроль)}=8,5, p<0,01$).

Выводы. Таким образом, при гистологическом исследовании плацент установлено, что в группе пациенток, находившихся на НПИИ, достоверно чаще по сравнению с пациентками на МПИИ (и соизмеримо со здоровыми женщинами) определялась зрелая плацентарная ткань, реже регистрировались случаи инфекционных изменений и нарушений созревания плаценты (ускоренное и диссоциированное). Также у пациенток основной группы достоверно реже отмечались ангиоматоз ворсин и гиперплазия синцитиотрофобласта, что свидетельствует об улучшении метаболических процессов на фоне более приближенной к физиологической компенсации диабета.

Литература

1. Милованов, А. П. Патология системы мать–плацента–плод : рук. для врачей / А. П. Милованов. — М. : Медицина, 1999. — 448 с.
2. Фёдорова, М. В. Сахарный диабет, беременность и диабетическая фетопатия / М. В. Фёдорова, В. И. Краснопольский, В. А. Петрухин. — М. : Медицина, 2001. — 288 с.
3. Малютина, Е. С. Клинико-морфологические особенности плацентарной недостаточности у беременных на фоне сахарного диабета, осложненного гестозом : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 ; 14.00.15 / Е. С. Малютина; Моск. обл. науч.-исслед. ин-т акушерства и гинекологии ; Белгор. обл. клинич. больница. — М., 2008. — 22 с.
4. Apoptosis and human placenta: expression of proteins belonging to different apoptotic pathway during pregnancy / M. De Falco [et al.]. // J. Exp. Clin. Cancer Res. — 2005. — Vol. 24, № 1. — P. 25–33.
5. Placental pathology in women with type 1 diabetes and in a control group with normal and large-for-gestational-age infants / I. M. Evers [et al.] // Placenta. — 2003. — Vol. 24, № 8–9. — P. 819–825.
6. Павлова, Т. В. Клинико-морфологические особенности системы мать-плацента-плод при течении беременности на фоне ИЗСД / Т. В. Павлова, Е. С. Малютина // Акушерство и гинекология. — 2008. — № 2 — С. 28–30.

7. Hiden, U. Diabetes and the placenta / U. Hiden, J. Froehlich, G. Desoye // Textbook The placenta from development to disease / ed. by H.H Kay [et al.]. — Wiley-Blackwell UK. — 2011. — P. 228— 236.

8. Пренатальная эхография / под ред. М. В. Медведева. — М. : Реальное Время, 2005. — 560 с.

9. Арбатская, Н. Ю. Сахарный диабет типа 1 и беременность / Н. Ю. Арбатская, И. Ю. Демидова // Consilium med. — 2003. — Т. 5, № 9. — С. 494–500.

THE FEATURES OF THE HISTOLOGICAL STRUCTURE OF PLACENTAS FROM PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 1

Pankratova O. A.¹, Rimashevski V.V.², Kurlovich I.V.¹

RSPC "Mother and Child», Minsk, Belarus¹

BelMAPGE, Minsk, Belarus²

Summary. The paper gives the results of a histological study of placentas from patients with diabetes mellitus type 1 by different methods of insulin therapy: continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and multiple daily insulin injections (MDII). It was demonstrated, that the CSII for pregnant women with diabetes mellitus type 1 significantly improves carbohydrate metabolism compensation and metabolism processes in the placentas.

ФАКТОРЫ РИСКА РОДОВОГО ТРАВМАТИЗМА ПЛОДА

С.А. Павлюкова, В.М. Савицкая, Ю. А. Шишко

Белорусский государственный медицинский университет,

г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. В статье представлена клинико-статистическая оценка факторов риска, приводящих к развитию родового травматизма плода. Проанализированы гестационные и перинатальные исходы при развитии кефалогематом новорожденного.

Ключевые слова: родовый травматизм, факторы риска, кефалогематома.

Проблема родового травматизма новорожденного существует на стыке двух специальностей: акушерства и педиатрии. Родовой травматизм является одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем, поскольку в значительной степени обуславливает перинатальную смертность и детскую инвалидность [4, 5].

В МКБ X пересмотра родовые травматические повреждения занимают большой удельный вес. Следует разграничивать понятия «родовая травма» и «родовые повреждения». «Родовые повреждения» включают в себя любые повреждения во время родов (гипоксические, токсические, биохимические, инфекционные и др.), а «родовая травма» включает в себя только повреждения механического характера.

В акушерстве частота родового травматизма плода является показателем качества оказываемой медицинской помощи. Клиническим проявлением родовой травмы новорожденного является кефалогематома. Согласно литературным данным в настоящее время частота кефалогематом варьирует по данным различных авторов от 0,2 до 3% [3]. В настоящее время данное осложнение стало одним из основных показателей в структуре родового травматизма. Субпериостальное кро-

возлияние может быть маркером более серьезных перинатальных поражений нервной системы и в дальнейшем приводить к нарушению физического здоровья и интеллектуального развития ребенка [1, 2].

Ведущей причиной родовых повреждений зачастую является совокупность механических, сложных метаболических и микроциркуляторных нарушений, возникающих в ante- и интранатальном периодах [4]. Некоторые авторы указывают на определенную роль в развитии кефалогематом наследственной коагулопатии, внутриутробных инфекций. Однако до настоящего времени недостаточно изученными остаются вопросы ранних неонатальных осложнений у новорожденных с кефалогематомой.

В связи с вышеизложенным изучение факторов риска, приводящих к формированию кефалогематом у новорожденных в современных условиях, степени повреждающего действия остается актуальным вопросом.

Цель: клинико-статистическая оценка факторов риска, формирующих осложнения гестации и родов, приводящих к развитию родового травматизма плода.

Задачи:

1. Изучить структуру и частоту родовых травматических повреждений вУЗ «1 ГКБ» с 1 января 2014 года по 31 декабря 2014 года.

2. Установить факторы риска родового травматизма плода.

Материал и методы. В ходе научной работы проведен ретроспективный анализ 91 истории новорожденных и историй родов женщин, которые были родоразрешены вУЗ«1 ГКБ» в 2014 году. У 65 из них диагностирована родовая травма плода (основная группа), 26 составили контрольную группу. Статистический анализ данных проводился с использованием статистических программ «Statistica 6,0».

Результаты и их обсуждение. Доля родовых травматических повреждений в УЗ «1 ГКБ» за период с 1 января 2014 года по 31 декабря 2014 года составила 142 случая, что составило 2,8% от всех родов. При этом кефалогематома была диагностирована в 73 (51,4%) случаях, перелом ключицы — в 62 (43,7%) случаях, разрыв селезенки — в 1 (0,7%) случае, парез Эрба-Дюшена — в 5 (3,5%) случаях, неврит лицевого нерва — в 1 (0,7%) случае.

Наиболее часто кефалогематома у новорожденных локализовалась на обеих теменных (36,6%), правой теменной (31,7%) и на левой теменной костях (29,3%), реже на затылочной кости (2,4%).

В связи с большей долей родовой травмы мягких тканей в структуре родового травматизма, для последующей клинико-статистической оценки факторов риска, приводящих к развитию родового травматизма плода, проанализированы факторы риска, гестационные и перинатальные исходы при развитии кефалогематомы.

Пациентки основной и контрольной групп были сопоставимы по возрасту (24,6±4,2 года 26,7±5,1 лет соответственно), экстрагенитальной и генитальной патологии (таблица 1). В тоже время необходимо отметить тенденцию к увеличению частоты нарушений жирового обмена в основной группе (18,5% против 7,7%, $p < 0,05$). При анализе паритета родов также достоверных отличий не выявлено: 35 (54%) первородящих и 30 (46%) повторнородящих женщин в основной группе, 15 (57,7%) первородящих и 11 (42,3%) повторнородящих в контрольной группе.

Положение и предлежание плода в основной и контрольной группах достоверно не отличалось. Поперечное положение плода отмечено у 11 (15,4%) женщин в основной группе против 2 (7,7%) в контрольной группе, тазовое предлежание — у 5 (7,7%) против 1 (3,8%) случаев соответственно.

Таблица 1 — Сопутствующая экстрагенитальная патология

Показатель	Основная группа (n=65)	Контрольная группа (n=26)
Миопия	19 (29,2%)	10 (38,5%)
Хронический тонзиллит	3 (4,6%)	2 (7,6%)
Варикозное расширение вен нижних конечностей	2 (3,1%)	1 (3,8%)
Нарушения жирового обмена	12 (18,5%)*	2 (7,6%)
Нефроптоз	2 (3,1%)	1 (3,8%)
Хронический гастрит	5 (7,7%)	3 (11,5%)
AV- блокада	2 (3,1%)	1 (3,8%)
Гестационная гипотироксинемия	4 (6,2%)	2 (7,6%)
Гестационный пиелонефрит	2 (3,1%)	1 (3,8%)
Наследственные и приобретенные тромбофилии	2 (3,1%)	1 (3,8%)
Гипотиреоз	5 (7,7%)	2 (7,2%)

Достоверность различий *- $p<0,05$, ** — $p<0,01$.

Определенный интерес представляет осложненное течение беременности у матерей, родивших новорожденных с кефалогематомой (Таблица 2). Так, в основной группев 2,4 раза чаще наблюдалась хроническая плацентарная недостаточность (36,9% против 15,4%, $p<0,01$), при этомнарушениефето-плацентарного кровотока достоверно чаще наблюдалось в основной группе по сравнению с группой контроля (21,5% против 3,8%, $p<0,001$). Увеличение частоты встречаемости угрозы прерывания беременности и позднего гестоза отмечено в основной группе (33,8% и 43,1% соответственно) в сравнении с группой контроля (15,4% и 19,2% соответственно, $p<0,05$).

Таблица 2 — Гестационные исходы в основной и контрольной группах

Показатель	Основная группа (n=65)	Контрольная группа (n=26)
Хроническая плацентарная недостаточность	24 (36,9%)**	4 (15,4%)
Угроза прерывания	22 (33,8%)*	4 (15,4%)
Поздний гестоз	28 (43,1%)*	5 (19,2%)
ГСД	8 (12,3%)*	0
Анемия	23 (35,4%)*	4 (15,4%)
Многоводие	5 (7,7%)	1 (3,8%)
Кольпит	35 (53,8%)	14 (53,8%)
ОРЗ	16 (24,6%)	10 (38,4%)
Крупный плод	25 (38,5%)*	5 (19,2%)
Гипотрофия плода	7 (10,8%)	1 (3,8%)

Достоверность различий *- $p<0,05$, ** — $p<0,01$.

В ходе проведенного исследования было установлено, что макросомия плодов основной группе встречалась в 2 раза чаще, чем в группе контроля (38,5% против 19,2%, $p < 0,05$). Гипотрофия плода встречалась в 7 (10,8%) случаях в основной группе против 1 (3,8%) случая в контрольной. Узкий таз у рожениц основной группы наблюдался в 1,8 раз чаще, чем в группе контроля (29% против 15,4%, $p < 0,05$).

У 8 (12,3%) женщин основной группы был установлен гестационный сахарный диабет ($p < 0,05$). Анемии в основной группе встречались в 2,3 раза чаще, чем в группе контроля (35,4% против 15,4%, $p < 0,05$). Многоводие несколько чаще отмечено в основной группе по сравнению с контрольной (7,7% против 3,8%).

При анализе способородоразрешения в группах достоверных различий не выявлено: через естественные родовые пути в основной группе родоразрешены 84,6% женщин против 80,8% в контроле, путем операции кесарево сечение — 15,4% женщин против 19,2% в группе контроля.

Патологическое течение родов отмечено только у женщин основной группы: затяжные роды — в 1 (1,4%) случае, стремительные роды — в 4 (6,2%) случаях. Осложненное течение родов достоверно чаще отмечено у пациенток основной группы: преждевременное излитие околоплодных вод (32,3% против 15,4%, $p < 0,05$) и первичная слабость родовой деятельности (12,3% против 3,8%, $p < 0,05$).

Необходимо отметить, что длительный безводный период (> 12 часов) несколько чаще отмечался в основной группе по сравнению с контрольной (10,8% против 3,8%). Родостимуляция окситоцином или простагландинами чаще производилась в основной группе, чем в группе контроля (12,3% против 3,8%).

Результаты проведенных исследований подтверждают значительную роль оперативных вмешательств в родах при развитии кефалогематомы. Так, эпизиотомия в основной группе выполнялась у 30 (46,1%), что значительно чаще, чем в группе контроля — 5 (19,2%). Операция вакуум-экстракции плода производилась только у женщин основной группы — в 2 (3,1%) случаях.

Проведенный анализ данных по состоянию детей при рождении, показал, что оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минуте у новорожденных основной группы была достоверно ниже, чем у детей в контрольной группе ($p < 0,05$). Асфиксия тяжелой степени (0–3 балла по шкале Апгар) наблюдалась у 1,5% детей основной группы, которые в дальнейшем нуждались в проведении искусственной вентиляции легких сразу после рождения. Асфиксия средней степени тяжести (4–7 баллов по шкале Апгар) наблюдалась чаще у новорожденных основной группы (6,2% против 3,8%).

Течение раннего неонатального периода у детей основной группы характеризовалось рядом патологических синдромов и состояний. Неонатальная желтуха в 1,9 раза чаще отмечалась у новорожденных основной группы (21,5% против 11,5%, $p < 0,05$). Отмечена тенденция к увеличению частоты церебральной ишемии (9,2% против 3,8%). Внутрижелудочковое кровоизлияние наблюдалось только в основной группе — у 3,1% новорожденных. Достоверно чаще в основной группе встречался респираторный дистресс-синдром новорожденных (15,3% против 3,8%, $p < 0,05$).

Выводы:

1. Наибольшую долю в структуре родовых травматических повреждений составляет кефалогематома (51,4%), которая чаще всего локализуется на обеих те-

менных костях или на одной из них (правой или левой). Несколько реже встречается перелом ключицы (43,7%).

2. Такие осложнения беременности как макросомия плода, узкий таз, ХФПН, нарушение фето-плацентарного кровотока, угроза прерывания беременности, поздний гестоз, ГСД, нарушение жирового обмена и анемии являются факторами риска развития кефалогематомы.

3. Среди осложненных родов факторами риска развития кефалогематомы являются: преждевременное излитие околоплодных вод, аномалии родовой деятельности и оперативные вмешательства в родах.

4. Неонатальный период у новорожденных с кефалогематомой чаще всего осложнялся неонатальной желтухой, респираторным дистресс-синдромом и церебральной ишемией.

Таким образом, профилактика родового травматизма плода базируется на регулярном диспансерном наблюдении беременных в женской консультации, наряду с лечебно-профилактическими мероприятиями, на диагностике субклинических нарушений состояния беременной и превентивной их коррекции, в правильной оценке состояния плода и характера родовой деятельности, адекватном применении утеротоников при несвоевременном излитии околоплодных вод и слабости родовой деятельности, обоснованном применении оперативных вмешательств в родах с учетом выявленных факторов риска.

Литература

1. Родовая травма: акушерские и перинатальные аспекты: [руководство] / Е.Н. Кравченко. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 240 с. — (Библиотека врача-специалиста).
2. Акушерство: национальное руководство / под ред. Э. К. Айламазяна, В. И. Кулакова, В. Е. Радзинского, Г. М. Савельевой. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 1200 с.— (Серия «Национальные руководства»).
3. Акушерство: учеб. / В. И. Дуда. — Минск: РИПО, 2013. — 576 с.
4. Власюк В. В. Родовая травма и перинатальные нарушения мозгового кровообращения. — СПб.: «Нестор-История», 2009. — 252 с.
5. Schwartz P. Birth injuries of the newborn. — Jena: Springer Verlag, 1994. — 552 s.

THE RISK FACTORS OF THE BIRTH TRAUMA OF THE FETUS

S.A. Pavlukova, V.M. Savickaya, Y. A. Shishko
Belarusian State Medical University, Minsk

Summary: The clinical and statistical estimation of the risk factors are presented in the article that lead to the development of the birth trauma of the fetus. Analyzed the risk factors, gestational and perinatal outcomes in the development of cephalohaematome.

Keywords: birth trauma, risk factors, cephalohaematome.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ТРОМБОФИЛИИ В НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

Савицкая В.М., Акулич Н.С., Терешко Е.В., Павлюкова С.А., Ниделько А.А.
*Белорусский государственный медицинский университет,
г. Минск, Республика Беларусь*

Резюме: в данной работе выявлена структура наследственной, соматической, акушерско-гинекологической патологии, гематологических изменений у женщин с невынашиванием беременности, а также определена частота различных полиморфизмов генов системы гемостаза у пациенток с репродуктивными потерями в анамнезе.

Ключевые слова: наследственные тромбофилии, невынашивание беременности, привычное невынашивание, фибринолиз, коагулопатии, плазминоген, тробласт.

Введение. Проблема невынашивания беременности, имеющая не только медицинское, но и социально-экономическое значение, остается одной из наиболее актуальных тем в современной акушерско-гинекологической практике. В настоящее время частота невынашивания беременности в странах СНГ составляет 10–25% от всех беременностей [2]. Риск потери беременности после первого выкидыша составляет 13–17%, после 2-х предшествующих самопроизвольных прерываний — 36–38%. Невынашивание беременности — мультифакториальная патология, однако значимость различных факторов в развитии такого состояния постоянно пересматривается по мере открытия новых причин и большего понимания ранее определенных механизмов функционирования репродуктивной системы [1].

По данным различных авторов, генетические формы тромбофилии среди причин привычной потери беременности составляют 10–30% [3]. Абсолютное большинство генетических форм тромбофилий клинически проявляется именно во время беременности в виде тромбозов и акушерских осложнений, что связано с особенностями системы гемостаза при физиологически протекающей беременности.

Развитие симптомов наследственной тромбофилии является результатом процесса взаимодействия наследственного фактора и начальных клинических особенностей какого-либо заболевания или специфического состояния организма [1].

Во время беременности наблюдается возрастание коагулянтного потенциала в связи с увеличением почти в 2 раза всех факторов свертывания крови, кроме XI и XIII, на фоне снижения фибринолитической и антикоагулянтной активности. Организм как бы готовится к возможному кровотечению в процессе родов. Увеличение уровня фибриногена начинается с третьего месяца беременности. Также повышается активность фактора VIII. Отмечено небольшое снижение содержания фактора XI и выраженное — фактора XIII (фибринстабилизирующего); при этом снижается уровень антитромбина III (АТIII) и протеина S. Также снижается активность фибринолиза в конце беременности и в процессе родов. В раннем послеродовом периоде она возвращается к норме. Уровень тромбоцитов при неосложненном течении беременности остается практически неизменным. Помимо того, в III триместре на 50% уменьшается скорость кровотока в венах нижних конечностей за счет снижения тонуса венозной стенки из-за гормональных изменений во время беременности, а также из-за частичной обструкции беременной маткой венозного оттока. Все эти факторы создают дополнительные условия для

развития тромбоза на фоне существующей генетической тромбофилии [4]. Крайними проявлениями прогрессирования нарушений свертывания крови выступают, с одной стороны, тромбозэмболические осложнения, являющиеся основной причиной материнской смертности в экономически развитых странах Европы, с другой стороны, кровотечения с коагулопатическим механизмом развития [5].

Особое место отводится наследственной тромбофилии, которая является одним из основных факторов, предрасполагающих к нарушениям коагуляции, начиная с этапа имплантации и формирования плаценты. В процессе подготовки к имплантации под влиянием прогестерона в эндометрии происходит повышение содержания ингибитора тканевого активатора плазминогена 1 типа (РАI-I), тканевого фактора (ТФ) и снижение активатора плазминогена тканевого и урокиназного типов, а также металлопротеиназ матрикса [6]. Эти механизмы препятствуют образованию гематом при инвазии трофобласта. Эмбрион также может синтезировать тканевой и урокиназный активаторы плазминогена и металлопротеиназы, которые необходимы для разрушения экстрацеллюлярного матрикса в процессе имплантации [5]. Эта фаза наиболее уязвима, различные факторы могут повреждающим образом влиять на процесс имплантации. С точки зрения влияния тромбофилии на процесс имплантации, наиболее ярким примером являются полиморфизм РАI-I и другие генетически обусловленные дефекты фибринолиза, а также циркуляция антифосфолипидных антител. Адекватное развитие и дифференцировка трофобласта также является результатом, с одной стороны, воздействия материнской системы гуморальных факторов (в том числе коагуляционных), а с другой — функцией самого трофобласта, обладающего потенциалом регулировать свертывающую систему. Генетический состав трофобласта и материнского эндотелия отличаются друг от друга. Поэтому процесс коагуляции в зоне контакта материнской крови и трофобластасодружественно регулируется системными факторами свертывания матери и клеточными регуляторными компонентами, экспрессирующимися на поверхности клеток трофобласта, что определяется генами плода. В последнее время рассматривается негемостазиологическая роль факторов коагуляционного каскада в процессах имплантации и развития плаценты. Выявлено, что снижение уровня тканевого фактора у плода приводит к структурным аномалиям формирующейся плаценты, включающим снижение клеточных контактов между первым слоем трофобласта и эндометрием, нарушение формирования материнских лакун [7]. При генетических дефектах определенных факторов свертывания, например тромбомодулина, не обнаружено явного тромбоза в маточно-плацентарных сосудах и в плацентарном ложе, однако выявляется нарушение роста и морфогенеза плаценты [8].

Наследственные тромбофилии являются причиной тромбозэмболических состояний и связаны с повышенным риском различных осложнений беременности: репродуктивными потерями, преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты, задержкой роста плода тяжелой степени, ранним началом преэклампсии тяжелой степени. Развитие тромбозов и тромбозэмболических осложнений у носителей тромбофилических генетических мутаций в большой степени зависит от возраста, факторов окружающей среды и наличия иных тромбофилических мутаций. Носители аллеля, предрасполагающего к тромбофилии, могут не иметь клинической симптоматики заболевания до появления внешних провоцирующих факторов. К последним относятся: беременность, послеродовый период, иммобилизация, хирургическое вмешательство, травма, опухоли, курение, ожи-

рение, прием гормональных препаратов с целью контрацепции или заместительной терапии. Риск венозных тромбозов и тромбоземболий дополнительно возрастает у женщин с сочетанными тромбофилическими дефектами гемостаза. Тем не менее, риск тромботических осложнений во время беременности при различных тромбофилиях неодинаков. Вклад в развитие тромбоза вносят и другие факторы риска, например, недавно перенесенная операция, возраст старше 35 лет, число родов в анамнезе, высокие значения ИМТ, курение и длительная неподвижность. Однако наиболее значимым фактором риска является венозный тромбоз или тромбоземболия в анамнезе у самой пациентки и у родственника первой линии. Приведенные литературные данные убедительно свидетельствуют о тромбогенном эффекте описанных выше наследственных тромбофилических дефектов гемостаза. Учитывая, что беременность с ранних сроков развивается в условиях гиперкоагуляции, которая прогрессирует за счет повышения коагуляционного потенциала крови, аддитивное влияние наследственных тромбофилий усугубляет течение гестационного процесса и вызывает разнообразное осложнение беременности, нередко приводящие к ее досрочному прерыванию [10].

Научная новизна исследования заключается в определении частоты различных полиморфизмов генов системы гемостаза у женщин Республики Беларусь, страдающих невынашиванием беременности.

Цель данного исследования: выявить наиболее часто встречающиеся варианты полиморфизмов генов системы гемостаза и оценить их роли в развитии акушерских и экстрагенитальных осложнений у женщин г. Минска, страдающих невынашиванием беременности.

Материалы и методы исследования. Проведено анкетирование пациенток и ретроспективный анализ медицинской документации, включающей истории родов женщин, родоразрешенных в УЗ «ІГКБ» г. Минска и индивидуальные карты беременных и родильниц УЗ «4 ЖК». Выполнен анализ данных генетических паспортов пациенток, обследованных в ГНУ «Институт генетики и цитологии НАН Беларуси» за 2013–2014гг. Исследуемые гены и их полиморфизмы представлены в таблице (таблица 1).

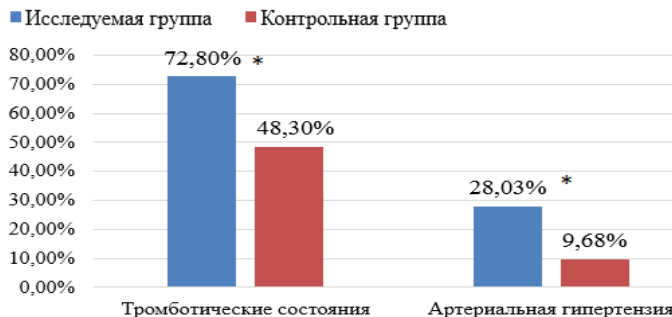
Таблица 1 — Исследуемые гены системы гемостаза и их полиморфизмы

Название гена	Полиморфный вариант
Ген фибриногена (F1)	Thr/Thr(+/+), Thr/Ala(+/-), Ala/Ala(-/-)
Ген протромбина (F2)	G/G(+/+), G/A(+/-)
Ген проакцелерина (F5)	G/G(+/+), G/A(+/-)
Ген фибриназы (F13)	Val/Val (+/+), Val/Leu (+/-), Leu/Leu (-/-)
Ген ингибитора активатора плазминогена (PAI-1)	5G/5G(+/+), 5G/4G(+/-), 4G/4G(-/-)
Ген эндотелиальной синтазы окиси азота (eNOS 4a/4b)	4b/4b(+/+), 4a/4b(+/-), 4a/4a(-/-)
Ген эндотелиальной синтазы окиси азота (eNOSGlu298Asp)	G/G(+/+), G/T(+/-), T/T(-/-)
Ген ангиотензинпревращающего фермента (ACE)	I/I(+/+), I/D(+/-), D/D(-/-)
Ген метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR C677T)	C/C(+/+), C/T(+/-), T/T(-/-)
Ген метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR A1298C)	A/A(+/+), A/C(+/-), C/C(-/-)

Исследуемую группу составили 107 женщин с наследственной тромбофилией и невынашиванием беременности (средний возраст — $30,7 \pm 4,5$ лет), контрольную — 31 пациентка с отсутствием самопроизвольных и искусственных прерываний беременности в анамнезе (средний возраст — $29,3 \pm 4,9$ лет). Для выявления особенностей течения гестационного процесса в исследуемой группе была выделена подгруппа №1 из 32 женщин, у которых беременность завершилась родами.

Выполнено анкетирование женщин исследуемой и контрольной групп. Обработка полученных данных осуществлялась с использованием программы Statistica 6.1. Использовались программы дескриптивной статистики, сравнения показателей двух групп по F — критерию Фишера, T — критерию Стьюдента, критерию χ^2 . Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Анализ полученных результатов. У пациенток с наследственными тромбофилиями и невынашиванием беременности наследственный анамнез достоверно чаще был осложнен тромботическими состояниями (тромбоз вен нижней конечности, инфаркт миокарда, инсульт) у близких родственников — 76 (72,8 %) случаев в сравнении с женщинами группы контроля — 15 (48,3%) случаев. Кроме того, близкие родственники женщин исследуемой группы достоверно чаще страдали артериальной гипертензией — 30 (28,03%) случаев, в сравнении с родственниками женщин контрольной группы — 3 (9,68%) (рисунки 1).



Примечание — * — различия достоверны ($P < 0,05$) относительно данных контрольной группы по критерию Фишера

Рисунок 1 — Наследственный анамнез женщин г. Минска за 2013–2014 гг.

Среди экстрагенитальных заболеваний у женщин с наследственной тромбофилией и невынашиванием беременности достоверно чаще, чем в группе контроля встречалась артериальная гипертензия (25 (23,36%) случаев против 2 (6,45%) случаев). В то время как, женщины группы контроля достоверно чаще ($P < 0,05$), чем пациентки исследуемой группы страдали миопией различной степени тяжести (9 (29,03%) случаев против 8 (7,47%) случаев) (таблица 2).

Таблица 2 — Экстрагенитальная патология женщин г. Минска за 2013–2014 гг.

Патология	Исследуемая группа, n=107	Контрольная группа, n=31
Пиелонефрит	5 (4,67%)	1 (3,23%)
Хронический гастрит	6 (5,6%)	1 (3,23%)
Миопия	8 (7,48%)	9 (29,03%)#
Избыточная масса тела	5 (4,67%)	1 (3,23%)
Узловой зоб	6 (5,6%)	–
Диффузный эндемический зоб	15 (14,01%)	3 (9,68%)
Аутоиммунный тиреоидит	12 (11,21%)	1 (3,23%)
Артериальная гипертензия	25 (23,36%)*	2 (6,45%)
Пролапс митрального клапана	11 (10,28%)	2 (6,45%)
Варикозное расширение вен	8 (7,48%)	1 (3,23%)

Примечания

1 * — различия достоверны ($P < 0,05$) относительно данных контрольной группы;

2 # — различия достоверны ($P < 0,05$) относительно данных исследуемой группы по критерию Фишера.

Мы попытались установить наличие связи между артериальной гипертензией и генами, отвечающими за сосудистый тонус. Установлена умеренная прямая корреляционная связь между частотой встречаемости дефектного генотипа DD гена ангиотензинпревращающего фермента и развитием артериальной гипертензией у пациенток исследуемой группы.

Среди гинекологической патологии выявились миома, хронический эндометрит, первичное бесплодие, кандидозный кольпит, однако данные не были достоверны. У женщин с наследственной тромбофилией и невынашиванием в анамнезе достоверно чаще ($P < 0,05$) встречался хронический сальпингоофорит — 20 человек (18,6%) против контрольной группы — 1 (3,23%), а в контрольной группе ($P < 0,05$) достоверно чаще встречались фоновые заболевания шейки матки (эрозии, цервициты) — 12 (38,71%) против исследуемой группы — 16 человек (14,95%).

В анамнезе у пациенток с наследственными тромбофилиями было 235 беременностей. Среди них 117 (49,79%) закончились неразвивающейся беременностью до 12 недель, 6 (2,55%) — неразвивающейся беременностью после 12 недель, 58 (24,68%) — самопроизвольным выкидышем до 12 недель, 8 (3,4%) — самопроизвольным выкидышем после 12 недель, 30 (12,77%) — срочными родами, 4 (1,7%) — преждевременными родами (мертворожденные) и 12 (5,12%) преждевременными родами (рисунок 2).

Среди других причин невынашивания беременности в исследуемой группе выявились эндокринные нарушения (гиперандрогения, гиперпролактинемия), инфекции, передающиеся половым путем, патология матки, генетические причины, антифосфолипидный синдром. Однако преобладают инфекции, передающиеся половым путем — 24 (22,43%), что совпадает со статистикой в популяции — 9,4 — 66% и эндокринные нарушения — 28 (26,16%), что значительно выше, чем в популяции — 18%.

Неблагоприятные гены системы гемостаза. Среди неблагоприятных полиморфизмов генов системы гемостаза у женщин с невынашиванием беременности лидирующее место занимает дефект гена ингибитора активатора плазминогена (PAI-1), имеющийся у 81,28% пациенток исследуемой группы (генотип 4G/4G 31,78% и генотип 4G/5G 49,50%). Вторым и третьим по частоте встречаемости являются дефекты генов ангиотензинпревращающего фермента (ACE) и фибриназы (F13), которые выявлены у пациенток с невынашиванием беременности в 69,15% (генотип I/D 35,51% и генотип D/D 33,64%) и 57,00 % (генотип Val/Leu 47,7% и генотип Leu/Leu 9,3%) соответственно (рисунок 3).

В структуре гестационных осложнений у пациенток подгруппы №1 исследуемой группы достоверно чаще встречалась угроза невынашивания беременности — 30 случаев (93,75%) против 5 (16,12%) случаев контрольной группы и истмико-цервикальная недостаточность, которая диагностировалась у 8 (25,0%) беременных с невынашиванием и не встречалась у женщин контрольной группы. Структура остальных осложнений беременности представлена в таблице (таблица 3).

Таблица 3 — Структура осложнений беременности женщин г. Минска за 2013–2014 гг.

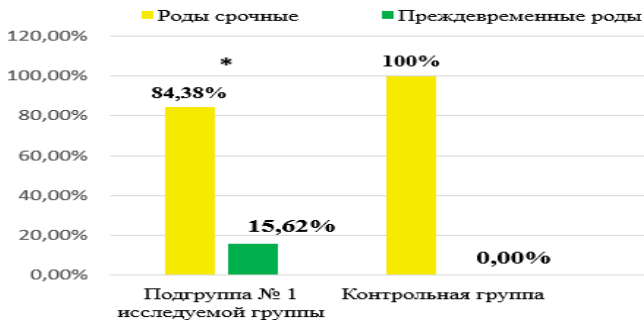
Осложнение беременности	Подгруппа №1 исследуемой группы, n=32	Контрольная группа, n=31
Угроза невынашивания беременности	30 случаев (93,75%)*	5 (16,12%)
Истмико-цервикальная недостаточность	8 (25,0%)#	—
Хроническая фетоплацентарная недостаточность	7 (21,87%)	2 (6,45%)
Синдром задержки развития плода	3 (9,38%)	—
Кольпит	14 (43,75%)	12 (38,71%)
Анемия	2 (6,25%)	5 (16,12%)
Гестоз	6 (18,75%)	2 (6,45%)
Маловодие	6 (18,75%)	—
Многоводие	2 (6,45%)	0 (0%)

Примечания

- 1 * — различия достоверны ($P < 0,001$) относительно данных контрольной группы;
 2 # — различия достоверны ($P < 0,05$) относительно данных контрольной группы

Достоверных корреляционных связей между полиморфизмами генов и осложнениями беременности не получилось.

Роды и методы родоразрешения. В подгруппе №1 исследуемой группы преждевременные роды встречаются достоверно чаще, чем в контрольной группе — 5 (15,62%) случаев против 0 (0%) соответственно (рисунок 2).



Примечание

* — различия достоверны ($P < 0,05$) относительно данных контрольной группы по критерию Фишера

Рисунок 2 — Структура родов женщин г. Минска за 2013–2014 гг.

Доля кесарева сечения составляет 18,75% (6 случаев) в исследуемой группе, а 22,61% (7 случаев) в контрольной, причем экстренное кесарево сечение было в 66,67% (4 случая) и 28,57% (2 случая) соответственно (рисунки 4, 5).

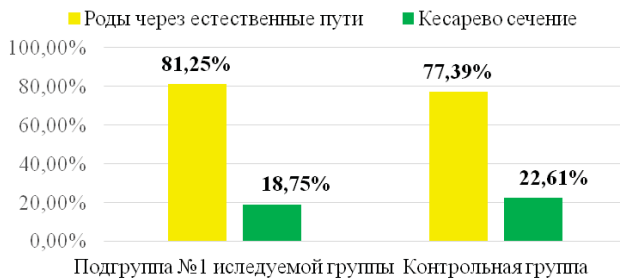


Рисунок 4 — Методы родоразрешения женщин г. Минска за 2013–2014 гг.

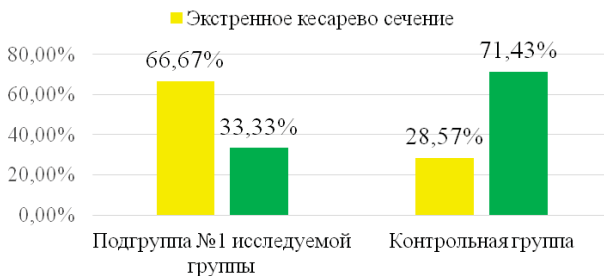
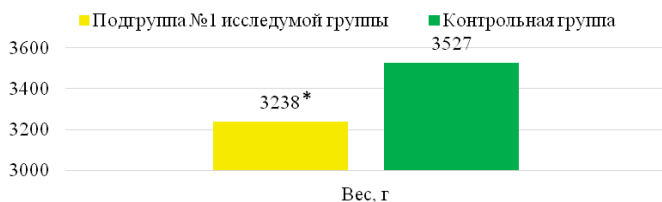


Рисунок 5 — Структура кесарева сечения женщин г. Минска за 2013–2014 гг.

Показаниями к экстренному кесареву сечению будут в подгруппе №1 исследуемой группы внутриматочная гипоксия плода и упорная слабость родовой дея-

тельности, среди показаний к плановому кесареву сечению в подгруппе №1 исследуемой группы — лидирует миопия высокой степени с изменениями на глазном дне. В контрольной группе показаниями к плановому кесареву сечению были оперированная матка, крупный плод.

Антропометрические показатели новорожденных. Вес в подгруппе №1 исследуемой группы достоверно меньше, чем в контрольной группе (рисунок 6).



Примечание

* — различия достоверны ($P < 0,05$) относительно данных контрольной группы по критерию Стьюдента.

Рисунок 6 — Вес новорожденных, г у детей женщин г. Минска за 2013–2014 гг.

В контрольной группе рост новорожденных больше, однако данные не достоверны (рисунок 7).

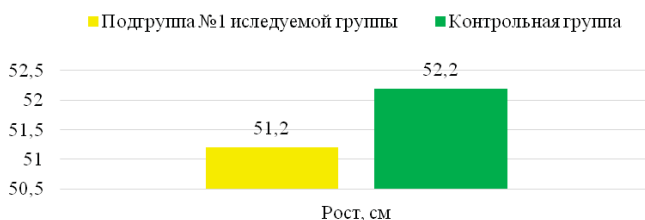


Рисунок 7 — Рост новорожденных, см у детей женщин г. Минска с наследственной тромбофилией и невынашиванием беременности за 2013–2014 гг.

Нами были проанализированы показатели плазменного гемостаза у беременных женщин с наследственной тромбофилией и пациенток контрольной группы. Выявлено, что активированное частичное тромбопластиновое и протромбиновое время, международное нормализованное отношение у беременных исследуемой группы были несколько короче, однако эти различия не явились статистически значимыми, в то время как активность протромбинового комплекса в 1 триместре гестации, уровень фибриногена А и Д-димеров в 1 и 2 триместрах гестации были достоверно выше у женщин с наследственными тромбофилиями в сравнении с пациентками группы контроля.

Выводы:

1. Пациентки с наследственными тромбофилиями достоверно чаще, чем женщины контрольной группы имеют отягощенный наследственный анамнез: их близкие родственники достоверно чаще страдают артериальной гипертензией и тромботическими состояниями.

2. В структуре репродуктивных потерь женщин с наследственными формами тромбофилий преобладают неразвивающиеся беременности и самопроизвольные выкидыши до 12 недель гестации, в структуре гестационных осложнений — угроза невынашивания, истмико-цервикальная недостаточность.

3. Наиболее частой формой экстрагенитальной патологии, выявляемой у пациенток с наследственными тромбофилиями является артериальная гипертензия, развитие которой коррелирует с наличием носительства гомозиготного варианта гена ангиотензинпревращающего фермента (D/D(-/-)).

4. Среди дефектных полиморфизмов генов у женщин с невынашиванием беременности в анамнезе наиболее часто встречаются дефекты гена ингибитора активатора плазминогена, гена ангиотензинпревращающего фермента и гена XIII фактора свертывания крови.

5. Система гемостаза беременных с наследственными тромбофилиями характеризуется повышенной коагуляционной активностью и более высокими уровнями Д-димеров, что способствует повышенному тромбообразованию и может служить ведущим патогенетическим звеном развития акушерских осложнений у данной группы пациенток.

В результате проведенного исследования методом анкетирования, анализа медицинской документации и генетических паспортов была выявлена структура наследственной, соматической, акушерско-гинекологической патологии, гематологических изменений у женщин с невынашиванием беременности, а также определена частота различных полиморфизмов генов системы гемостаза у пациенток с репродуктивными потерями в анамнезе, что позволит определить этиологию невынашивания беременности, улучшить его диагностику, результаты лечения пациенток и сократить сроки их нетрудоспособности. Проведенное исследование показало целесообразность обследования всех женщин с привычным невынашиванием беременности в анамнезе и нарушениями в системе гемостаза на наличие наследственной тромбофилии.

Литература

1. Веропотвелян, Н. П. Наследственные тромбофилии у женщин со спорадическими и привычными репродуктивными потерями в первом триместре беременности / Н. П. Веропотвелян // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа». — 2014. — №1. — С. 64–72.
2. Якутовская, С. Л. Невынашивание беременности (этиология, патогенез, диагностика, клиника, лечение): учеб.-метод. пособие / С. Л. Якутовская, В. Л.Силява, Л. В.Вавилова; БЕЛМАПО. — Мн, 2004. — 44 с.
3. Bennett, S. A. Pregnancy loss and thrombophilia: the elusive link / S. A. Bennett // British journal of hematology. — 2012. — №157. — P. 529–542.
4. Генетические факторы тромбофилии и гипергомоцистеинемия при неразвивающейся беременности и начавшемся выкидыше / Ю. Э. Доброхотова, Г. Т. Сухих, Т. Б. Очан и др. // Российский медицинский журнал. — 2008. — №1. — С. 42–44.
5. Зайнулина, М. С. Тромбофилия: этиологический фактор или патогенетический аспект осложненного течения беременности? / М. С. Зайнулина, Е. А. Корнюшина, Д. Р. Бикмуллина // Журнал акушерства и женских болезней. — 2010. — Т. LIX, №1. — С. 18–30.
6. Karmakar, S. Regulation of trophoblast invasion by IL-1beta and TGF-beta1 / S. Karmakar, C. Das // American Journal of Reproductive Immunology. — 2002. — Vol. 48, N 4. — P. 210–219.
7. Sood, R. Thrombophilia and fetal loss: Lessons from genetargeting in mice / R. Sood // Thrombosis Research. — 2009. — Vol. 123, Suppl. 2. — P. S79–84.

8. V Fetal gene defects precipitate platelet-mediated pregnancy failure in factor V Leiden mothers / Sood R. [et al.] // Journal of Experimental Medicine. — 2007. — Vol. 204, N 5. — P. 1049–1056.

9. Справочник по генетическому тестированию человека (Республиканский центр геномных биотехнологий) / под ред. А.В. Кильчевский. — Минск: ГНУ «Институт генетики и цитологии НАН Беларуси», 2013. — 44 с.

10. Ходжаева, З. С. Наследственные тромбофилии: влияние на репродуктивную функцию и качество жизни женщины / З. С. Ходжаева // Эффективная фармакотерапия. — 2010. — №4. — С. 12–16.

INHERITED THROMBOPHILIA IN MISCARRIAGE PREGNANCY.

Savickaya V.M., Akulich N.S., Tereshko E.V., Pavlyukova S.A., Nidelko A.A.
Belarusian State Medical University

Summary: In this paper revealed the structure of genetic, somatic, obstetric and gynecological pathology of hematological changes in women with miscarriage and determined the frequency of different polymorphisms of hemostasis system in patients with a history of reproductive losses.

Keywords: hereditary thrombophilia, miscarriage, habitual miscarriage, fibrinolysis coagulopathy, plasminogen, trophoblast.

УРОГЕНИТАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ: ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

Савицкая В.М., Коршикова Р.Л., Павлюкова С.А., Акулич Н.С.
*Белорусский государственный медицинский университет,
г. Минск, Республика Беларусь*

Резюме. В статье проанализирована частота генитальных инфекций у беременных, особенности течения беременности и исход родов у данной группы пациентов. Подтверждена роль инфекционного фактора в тяжести проявлений хронической плацентарной недостаточности. Проведена сравнительная оценка анализа антибиотикочувствительности.

Ключевые слова: урогенитальные инфекции, ИППП, экстрагенитальная патология, гестация, уреоплазмы, кандиды.

Введение. Проблема совершенствования акушерско-гинекологической помощи женщинам, страдающим урогенитальной инфекцией, вошла в число наиболее важных медицинских проблем и обусловлена высоким уровнем и постоянным ростом заболеваемости, хроническим течением процесса и недостаточной эффективностью терапии [1,2].

Более 150 тыс. случаев инфекций, передающихся преимущественно половым путем (ИПППП), регистрируется в Беларуси каждый год.

Суммарная заболеваемость ИПППП в Республике Беларусь среди других инфекционных болезней занимает 3 место после ОРВИ и гельминтозов.

В структуре акушерско-гинекологической заболеваемости ИППП занимает 1 место[3].

Цель и задачи исследования. Целью настоящего исследования явилось оптимизация результатов лечения инфекций урогенитального тракта у беременных женщин.

Задачи исследования:

- а) определить частоту урогенитальных инфекций в структуре акушерских и перинатальных осложнений у беременных по данным ретроспективного анализа;
- б) изучить особенности течения беременности и родов у женщин с урогенитальными инфекциями;
- в) оценить эффективность приема антибиотиков группы макролидов (спирамицин) с целью лечения инфекций урогенитального тракта;
- г) оценить влияние инфекций урогенитального тракта на новорожденных по данным ретроспективного анализа.

Материал и методы исследования. На базе УЗ «1-я ГКБ» за 2012–2014 гг. проведен анализ 2370 историй родов, из которых выборка нашего исследования составила 123 беременных женщин.

Проводился ретроспективный анализ клинической характеристики особенности течения беременности и родов, лабораторных методов исследования, проводимого лечения.

Результаты исследования. В основную группу были включены 88 беременных, лечение которым проводилось спирамицином. В контрольную группу включены 35 беременных, лечение проводилось цефазолином.

Возраст беременных 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 перед наступлением беременности $69,3 \pm 1,7$ 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 беременных (Рисунок 1).

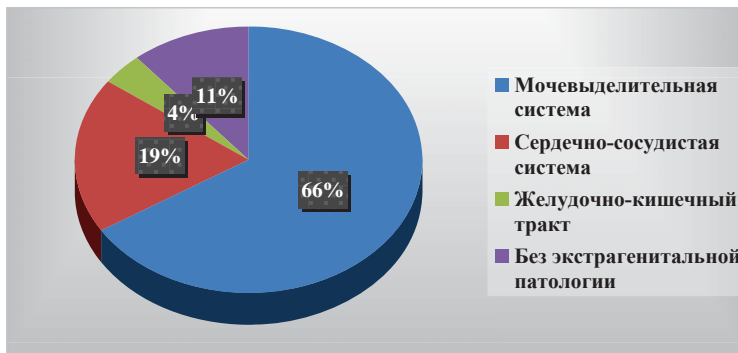


Рисунок 1 — Структура экстрагенитальной патологии

В ходе нашего исследования была выявлена следующая структура урологических заболеваний (рисунок 2).

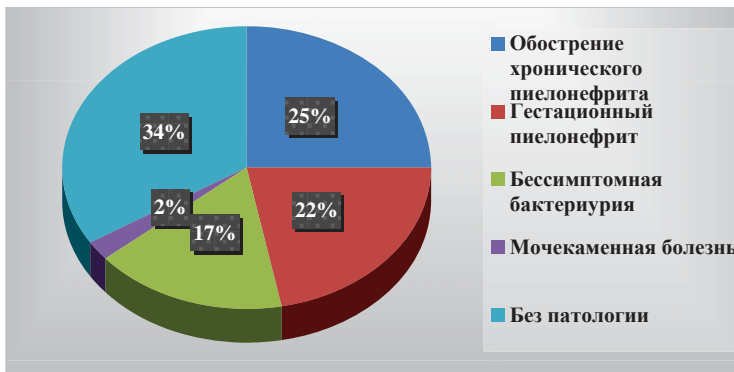


Рисунок 2 — Структура урологических заболеваний

Структура гинекологических заболеваний выглядела следующим образом (рисунок 3).

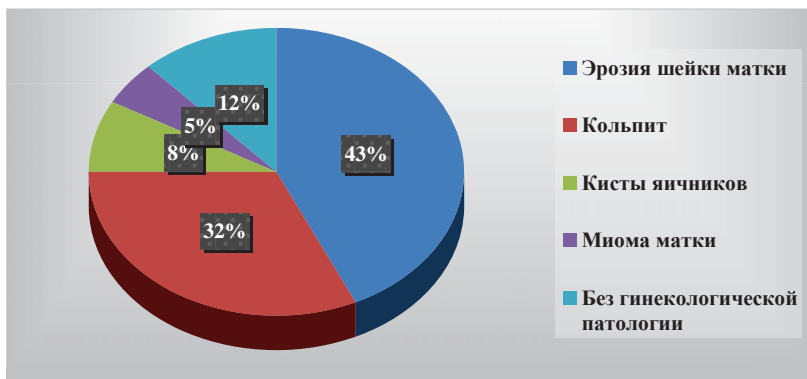


Рисунок 3 — Структура гинекологических заболеваний

Нами было проведено исследование гинекологического мазка у беременных из основной группы (рисунок 4).

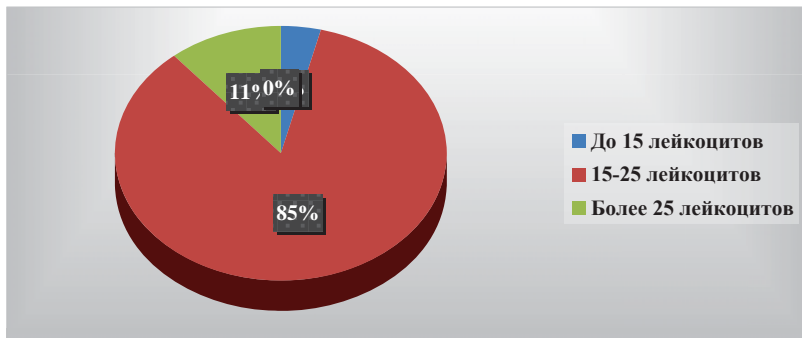


Рисунок 4 — Исследование мазка в основной группе до лечения

Лечение проводилось спирамицином (по 1 таблетке (3000000 ME) 3 раза в день). После лечения наблюдалось улучшение показателей (рисунок 5).

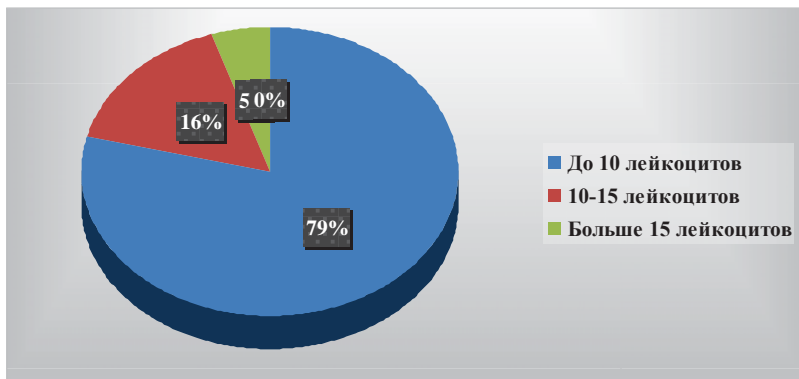


Рисунок 5 — Исследование мазка в основной группе после лечения

Нами было проведено исследование гинекологического мазка у беременных из контрольной группы (рисунок 6).

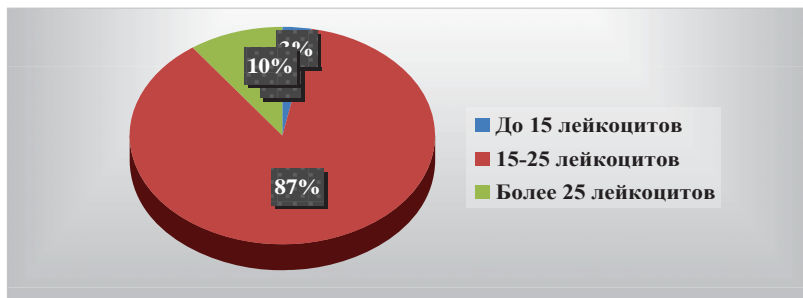


Рисунок 6 — Исследование мазка в контрольной группе до лечения

Лечение проводилось цефазолином (по 1 г в/м 2 раза в день). После лечения наблюдались следующие изменения (рисунок 7).

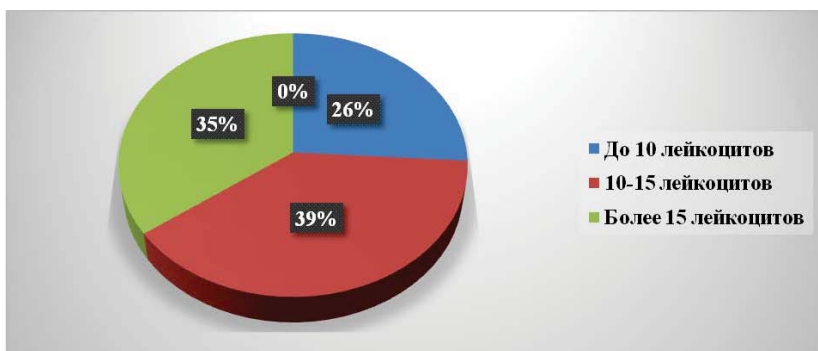


Рисунок 7 — Исследование мазка в контрольной группе после лечения

Проведено изучение особенностей течения беременности с урогенитальными инфекциями при помощи функциональных методов исследований (таблица 1).

Таблица 1 — Данные функциональных методов исследования беременных

Выявленные особенности	Абсолютное число	Процентное соотношение, %
Снижение фето- и маточно- плацентарного кровотока	55	63
Внутриутробное страдание плода	37	42
Задержка внутриутробного развития плода	24	27
Многоводие	16	18
Истончение плаценты	11	13
Утолщение плаценты	8	9
Маловодие	5	6

При изучении влияния инфекций урогенитального тракта на новорожденных было выявлено следующее (рисунок 8).

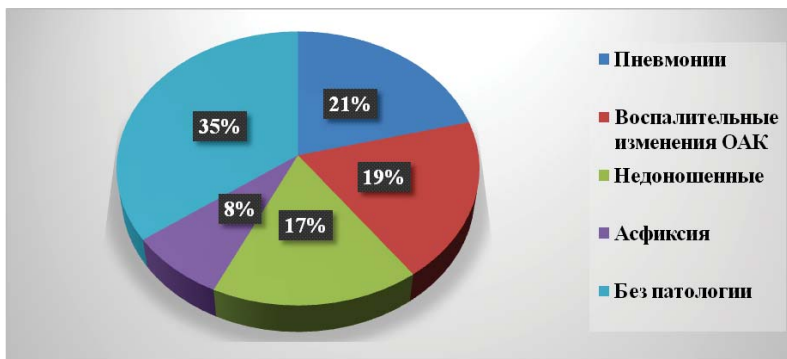


Рисунок 8 — Влияние инфекций урогенитального тракта на новорожденных

При оценке анализа на антибиотикочувствительность, было выявлено, что *Escherichia coli* чувствительна к антибиотикам группы макролидов (спирамицин 45%), цефалоспорином (цефазолин, цефепим не чувствительны) из этой группы чувствительность к цефотаксиму 86%, Чувствительность к карбапенемам (меропенем, имипенем 100%), фторхинолоны (норфлоксацин 83%, офлоксацин 100%).

Стафилококк эпидермальный чувствителен к макролидам (спирамицину 85%), цефалоспорином (цефазолин 60%), гликопептидам (ванкомицин в 100%), фторхинолонам (левофлоксацин в 100%).

Золотистый стафилококк чувствителен к макролидам (спирамицин в 100%), цефалоспорины (цефазолин в 67%), аминогликозидам (гентамицин, тобрамицин в 100%), линкозамидам (клиндомицин, линкомицин в 100%), фторхинолоны (левофлоксацин в 100% случаев).

Фекальный энтерококк чувствителен к макролидам (спирамицин в 52%), цефалоспорины (цефазолин в 5%), гликопептидам (Ванкомицин в 100%), фторхинолонам (ципрофлоксацин, левофлоксацин в 100% случаев).

Заключение:

1) среди возбудителей урогенитальных инфекций первое место занимают *Escherichia coli*, *Streptococcus agalactiae*. Наиболее часто из урогенитальных инфекций наблюдается кольпит в 32%, обострение хронического пиелонефрита в 25%, гестационный пиелонефрит в 22%;

2) наличие инфекции урогенитального тракта сопровождается высокой частотой осложнения беременности, наиболее часто встречалось: снижение фето- и маточно- плацентарного кровотока в 63%, внутриутробное страдание плода в 42%;

3) инфекции урогенитального тракта отягощают гестационный процесс и повышают риск заболевания новорожденных. Это подтверждается нашими исследованиями:

- пневмония встречалась в 21%, ассоциирована с *Streptococcus agalactiae*;
- воспалительные изменения ОАК наблюдались в 19%;

- недоношенными рождались в 17%;
- асфиксия в 8%;

4) по результатам нашего исследования наиболее чувствительными к антибиотикам группы маролидов (спирамицин) стали *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*. К антибиотикам группы цефалоспорины (цефазолин) данные микроорганизмы менее чувствительны.

При сравнении основной и контрольной групп мы выявили, что результаты лечения спирамицином более эффективны, чем цефазолином и имеют статистически значимые различия (коэффициент $p < 0,05$);

5) по результатам литературных данных, спирамицин относится к числу наименее токсичных антибиотиков. Он не оказывает тератогенного и эмбриотоксического действия. Все остальные антибиотики из группы сравнения оказывают патологическое воздействие на плод. Спирамицин можно применять у пациентов с заболеваниями почек, в том числе и при развитии хронической почечной недостаточности.

Литература

1. Орджоникидзе, Н.В. Хроническая плацентарная недостаточность при бактериальной и/или вирусной инфекции / Н.В. Орджоникидзе, В.Л. Тютюнник // Акушерство и гинекология. — 1999. — № 4. — С. 46–50.
2. Савельева, Г.М. Плацентарная недостаточность / Г.М. Савельева, М.В. Федорова, П.А. Клименко, Л.Г. Сичинава // Медицина. — 1991. — № 2. — С. 272.
3. Мамедалиева, Н.М. Ранняя диагностика, прогнозирование и профилактика плацентарной недостаточности у беременных с привычным невынашиванием в анамнезе: дис. ... д-ра мед. наук / Н.М. Мамедалиева. — Минск, 1993.
4. Мельникова, В.Ф. Инфекционные плацентиты, особенности плаценты как иммунного барьера / В.Ф. Мельникова, О.А. Аксенов // Архив патологии. — 1993. — № 55. — С. 78–81.
5. Милованов, А.П. Основные патогенетические механизмы хронической плацентарной недостаточности / А.П. Милованов, Е.И. Фокин, Е.В. Рогова // Архив патологии. — 1995. — № 57. — С. 11–15.
6. Becker, V. Virus in the placenta. Alternative infection pathways / V. Becker // Pathologie. — 1992. — № 13. — P. 152–157.

UROGENITAL INFECTIONS: THE COURSE AND TREATMENT OF PREGNANT WOMEN

Savickaya V.M., Korshikova R.L Pavlukova S.A., Akulich N.S.

Department of Obstetrics and Gynecology, BSMU, Minsk

Summary. The frequency of genital infections in pregnant women was analyzed in the article, especially pregnancy and birth outcome in this group of patients. It was confirmed the role of infectious factors in severity of manifestations of placental insufficiency. The comparative estimation of antibiotic therapy was analysed.

Keywords: reproductive tract infections, sexually transmitted infections (STIs), extragenital pathology, gestation, ureaplasmosis, Candida.

ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЖЕНЩИН С РУБЦОМ НА МАТКЕ

Савицкая В. М., Павлюкова С.А, Новик М. Н.

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

Резюме: Статья содержит результаты анализа течения беременности и родов у женщин с рубцом на матке и оценку толщины рубца на матке после перенесенного кесарева сечения. Отмечены преимущества и недостатки методов диагностики состояния рубца на матке.

Ключевые слова: рубец, матка, толщина, беременность, роды.

Введение. Рубец на матке — это участок плотной соединительной ткани в матке — в месте, где в прошлом была нарушена целостность ее стенок в ходе оперативного вмешательства. Причины возникновения рубца на матке следующие: операция кесарево сечение; консервативная миомэктомия (удаление миомы — узлового доброкачественного образования мышечного слоя стенки матки — в области миомы мышечный слой стенки матки значительно истончается); перфорация матки (прокалывание стенки матки) в ходе аборта или диагностического выскабливания; восстановительные операции на матке: после разрыва матки, удаление рудиментарного рога матки (врожденного порока развития матки); операции по поводу внематочной беременности: удаление маточной трубы из-за трубной беременности с участком матки, удаление шейки матки из-за шеечной беременности с участком матки. Рубец на матке может быть: состоятельный (полноценный) — (если в области рубца произошло полное восстановление мышечных волокон стенки матки; рубец эластичный, может растягиваться и выдерживать значительное давление, сокращаться во время схваток), несостоятельный (неполноценный) — (если в области рубца преобладает соединительная ткань, мышечные волокна недоразвиты; рубец малоэластичный, неустойчив к разрыву, не сокращается во время схваток). Факторами риска образования неполноценного рубца на матке считаются: корпоральное КС — разрез вдоль матки; КМЭ со вскрытием полости матки; воспалительные процессы в восстановительном периоде после операции; небольшой срок (до 2 лет) со времени образования рубца на матке до наступления данной беременности; аборт, выскабливания в послеоперационном периоде до наступления данной беременности; болевые ощущения в области рубца на матке. Существуют методы диагностики рубца на матке, как вне беременности, так и во время беременности. К методам диагностики рубца вне беременности относятся: анализ акушерско-гинекологического анамнеза, ультразвуковое исследование (УЗИ) матки, гистерография (исследование полости матки с введением в нее контрастного вещества и выполнением рентгеновских снимков) и гистероскопия (осмотр полости матки с помощью специального оптического прибора, введенного через шейку матки). Два последних метода являются наиболее достоверными. В случае неполноценности рубца: на рентгеновских снимках, полученных после введения в

полость матки контрастного вещества, определяются ниши, изменение контуров матки; при гистероскопии — большое количество включений белого цвета, деформации в области рубца. Во время беременности диагностика состояния рубца на матке осуществляется с помощью ультразвукового исследования матки (трансабдоминального и трансвагинального). К УЗИ-признакам неполноценности рубца на матке относятся: истончение нижнего маточного сегмента в области рубца (меньше 3,5 мм); плотные включения в значительном количестве в области рубца (что указывает на соединительно-тканый компонент в области рубца); неровность рубца, прерывистость наружного контура; деформации миометрия в виде втяжения со стороны серозной оболочки матки + «ниша» со стороны полости матки; тотальный, субтотальный некроз миометрия. Достоверность УЗИ в распознавании состояния рубца на матке составляет 56–76%.

Из 100% случаев рождения, согласно литературным данным, 23% происходит путем кесарева сечения. Свыше 30% женщин, перенесших КС, планируют повторную беременность и роды. Отбор женщин для самопроизвольных родов после КС представляет собой серьезную проблему в акушерстве, связанную, прежде всего, с оценкой состояния рубца на матке. В связи с этим все большую актуальность приобретают вопросы репарации шва на матке, которые во многом определяют течение раннего послеродового периода, а в дальнейшем — время наступления последующей беременности, ее течение и исход.

Цель: изучить анамнез, течение беременности и родов у женщин с рубцом на матке; проанализировать толщину рубца на матке после перенесенного кесарева сечения и возможность последующего родоразрешения через естественные родовые пути; оценить эффективность методов диагностики состояния рубца на матке; сравнить результаты трансвагинального и трансабдоминального методов исследования.

Материал и методы. Ретроспективный анализ историй родов 45 женщин, рожавших в УЗ «1 ГКБ» в 2013 году и историй 45 новорожденных детей с использованием метода выборочной совокупности.

Результаты и обсуждение. По данным анализа у 88% (40 пациенток) женщин причиной образования рубца на матке послужила операция кесарево сечение (причем, у 34 из них — это повторное кесарево сечение в анамнезе, а у 6 пациенток — третье кесарево сечение). И только у 12% женщин рубец возник в результате других причин, а именно, послеродовый разрыв шейки матки и тубэктомия. Родоразрешение у 37 рожениц было выполнено путем операции кесарево сечение (плановое КС — 33 женщины, экстренное КС — 4 женщины), у 8 рожениц — через естественные родовые пути. Состоятельность рубца на матке у исследуемых беременных оценивалась по данным ультразвукового исследования рубца (трансабдоминального УЗИ и трансвагинального УЗИ). Результаты исследования двух использованных методов приведены ниже (таблица 1).

Таблица 1 — Данные ультразвукового исследования рубца на матке (толщина рубца)

Трансвагинальное УЗИ		Трансбдоминальное УЗИ	
7 мм	4,0 мм	27 мм	
5,5 мм	5,7 мм	21 мм	
5,4 мм	5,8 мм	20 мм	
4,5 мм	3,5 мм	31 мм	
3,5 мм	5,5 мм	31 мм	
4,4 мм	3,7 мм	34 мм	
5,7 мм	6,3 мм	22 мм	
5,8 мм	5,1 мм	26 мм	
5,3 мм	4,5 мм	30 мм	
6,3 мм	6,4 мм	26 мм	
6 мм	5,8 мм	21 мм	
5,1 мм	3,8 мм	27 мм	
4,8 мм	6,4 мм	32 мм	
6,4 мм	5,6 мм	25 мм	
6,8 мм	3,5 мм	21 мм	

У 64% пациенток наблюдались осложнения беременности. Среди этих осложнений наибольший удельный вес составили: ХФПН (25%), ХВГП (17%), гестоз (13%), анемия беременных (13%), резус-конфликт (12%). С меньшей частотой встречались такие осложнения, как СЗРП (8%), холестаз беременных (4%), маловодие (4%) и гестационный сахарный диабет (8%). 56% пациенток с рубцом на матке имели экстрагенитальную патологию, среди которой преобладали: миопия слабой и средней степени (22%), гипотиреоз (19%), гипоплазия щитовидной железы (11%), аутоиммунный тиреоидит (7%) и ПМК (11%). У большинства женщин были выявлены гинекологические заболевания в анамнезе, наибольшую частоту среди них имели: эрозия шейки матки (31%), кольпит (31%), бактериальный вагиноз (16%), хронический цервицит (15%), токсоплазмоз (7%). У пациенток, которые имели кесарево сечение в анамнезе, показаниями к предыдущей операции были в основном гестоз, ИЦН, отслойка неправильно расположенной плаценты, слабость родовой деятельности. У всех исследуемых женщин с рубцом на матке данные роды были своевременными (минимальный срок беременности был 260 дней, максимальный — 288 дней). Послеродовый период у всех женщин протекал без осложнений. Средняя масса плода составила 3428,69 (г), при этом процент новорожденных с массой менее 3000 (г) был 17,39% (по данным литературы у пациенток с рубцом на матке имеет место более высокая частота рождения маловесных детей). Средний рост составил 51,30 (см). Самопроизвольные роды продолжают оставаться редким явлением в повседневной акушерской практике. Причиной этому является, прежде всего, опасность разрыва матки по рубцу в связи с тем, что нет полной уверенности в его полноценности. Существуют достоверные литературные данные о том, что часто в процессе ведения родов через естественные родовые пути при наличии рубца на матке возникают осложнения, которые заставляют пересмотреть тактику ведения родов в пользу экстренного кесарева сечения. С другой стороны, материнская заболеваемость при повторной операции КС в 3–4 раза выше, чем при родах через естественные родовые пути.

Заключение

1. Женщины с рубцом на матке требуют пристального внимания как на этапе подготовки к беременности, так и на всем ее протяжении, включая роды. Беременность должна быть планируемой.

2. Согласно литературным данным, что подтверждают проведенные нами исследования, при трансвагинальном УЗИ толщина послеоперационного рубца на матке меньше по сравнению с трансабдоминальным УЗИ, что не говорит о несостоятельности рубца при его равномерной толщине и отсутствии эхопозитивных включений.

3. Роды после одного КС в анамнезе при отсутствии экстрагенитальной патологии, осложнений беременности, продольном положении плода, толщине рубца 3,5 мм и более при трансвагинальном обследовании и расположении плаценты по задней стенке матки могут быть проведены через естественные родовые пути.

4. Ведение родов через естественные родовые пути при наличии рубца на матке связано с высоким риском осложнений во время родов и в послеродовом периоде, поэтому они должны проводиться в стационаре под постоянным мониторингом и контролем витальных функций.

5. Профилактика несостоятельности рубца должна проводиться с начала беременности, на протяжении всей беременности и в послеродовом периоде.

6. УЗИ мониторинг послеоперационного рубца должно проводиться в 1-м и 2-м триместре беременности 1 раз в месяц (при отсутствии показаний для повторного исследования), в 3-ем триместре — каждые 7–10 дней.

7. Согласно данным литературы и проведенным нами исследованиям существует высокая степень корреляции между формированием неполноценного рубца, миопией и ПМК.

Литература

1. Аняньев В. А., Побединский Н. М. // Акушерство и гинекология. — 2003. — № 3. — С. 61–63.
2. Габидуллина Р. И. Рубец на матке после кесарева сечения: Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. — М., 2004.
3. Норвитц, Эррол Р., Шордж Джон, О. Наглядные акушерство и гинекология / Эррол Р. Норвитц, Джон О. Шордж: Пер. с англ. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. С. 132–133.
4. Стрижаков А. Н., Давыдов А. И., Кузьмина Т. Е. Беременность и роды после кесарева сечения. — М., 2003.
5. Савельева Г. М., Курцер М. А., Клименко П. А. и др. // Акушерство и гинекология. — 2005. — № 3. — С. 3–7.

DURING PREGNANCY AND DELIVERY IN WOMEN WITH A UTERINE SCAR

Savickaya V. M., Pavlyukova S.A., Novik M.N.

Chair of obstetrics and Gynecology of the Belarusian State Medical University, Minsk

Summary: the article contains the results of analysis of pregnancy and delivery in women with uterine scar and an assessment of the thickness of the scar uterus after a caesarean section. Advantages and disadvantages of the methods of diagnosing the condition of the scar on the uterus.

Keywords: scar, uterus, weight, pregnancy, childbirth.

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПРЕЭКЛАМПСИИ СРЕДНЕЙ И ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ

Семенчук В.Л., Ващилина Т.П.

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

Резюме. Преэклампсия является одним из наиболее тяжелых и распространенных видов акушерской патологии. Целью настоящего исследования являлся анализ особенностей течения беременности у женщин с преэклампсией. Обследовано 85 женщин с поздним гестозом тяжелой степени и 40 женщин контрольной группы. Всем женщинам проведено полное клинико-лабораторное обследование. Установлено, что преэклампсия средней и тяжелой степени развивается чаще всего на фоне заболеваний сердечно-сосудистой системы и эндокринной патологии. При преэклампсии развивается дисбаланс в системе гемостаза, проявляющийся изменениями в общем анализе крови, коагулограмме, а также в биохимическом анализе крови.

Ключевые слова: преэклампсия, гемостаз, гомеостаз, патология, беременность.

Введение. Преэклампсия является одним из наиболее тяжелых и распространенных видов акушерской патологии. Преэклампсия и гипертензивный синдром у беременных являются вторыми по частоте среди акушерских причин перинатальной смертности в странах Европы [4].

По современным представлениям преэклампсия — это иммунокомплексная патология, развивающаяся в ответ на проникновение антигенов нейроспецифических белков мозга плода через нарушенный маточно-плацентарный барьер в материнский кровоток [1,4]. Нейроспецифические белки способны запускать иммунокомплексный процесс. Эти белки относятся к стадиспецифическим и органоспецифическим и образуются во второй половине беременности — период интенсивного развития мозга плода. Антитела, продуцируемые в ответ на антиген плода, обладают тропностью к ткани мозга матери [1, 2]. При преэклампсии развиваются иммунологические нарушения, что ведет к снижению плацентарной перфузии [2,4]. Преэклампсия не является самостоятельным заболеванием. Это синдром, обусловленный невозможностью адаптационных систем матери обеспечить потребности растущего плода [3].

Цель. Анализ клинико-лабораторных особенностей течения беременности при развитии преэклампсии.

Материал и методы исследования. За 2013 — 2015 год обследовано 85 пациенток с диагнозом преэклампсия средней и тяжелой степени (основная группа) и 40 женщин с физиологически протекающей беременностью (контрольная группа). Всем женщинам проводилось полное клинико-лабораторное обследование.

Анализ полученных данных осуществлялся с использованием статистических программ Microsoft Excel, BIOSTAT [Primer of Biostatistics, S.A.Glantz] и STATISTICA.

Средний возраст (Me (25–75%)) беременных женщин с преэклампсией составил 29 (26–33) лет, беременных женщин без преэклампсии — 26 (24 — 30). ИМТ (Me (25–75%)) беременных женщин с гестозом составил 25 (19 — 33), при этом, прибавка массы тела за беременность составила 9,5 (7 — 11) кг, что соответствует принятым нормам. Срок беременности, при котором развивался гестоз, составил 31,1 (28,6 — 34,3) недели.

Удельный вес экстрагениальной патологии у пациенток основной группы представлен в таблице 1.

Таблица 1 — Удельный вес экстрагенитальной патологии у пациенток основной группы

Экстрагенитальная патология матери	Основная группа, n=85		Контрольная группа, n=40	
	абс.	%	абс.	%
Заболевания печени и желчевыводящих путей	7	8,6	3	6,7
Эндокринная патология	36	42,9*	7	16,7
Болезни сердечно-сосудистой системы	54	62,9*	—	—
Из них артериальная гипертензия	39	45,7*	—	—
Болезни мочеполовой системы	17	20*	3	6,7

Примечание

* — статистически значимые различия в группах, ($p < 0,01$)

Наиболее часто встречаемой патологией на фоне, которой развивался гестоз была патология сердечно-сосудистой системы — 54 (62,9%), при этом число случаев артериальной гипертензии различной степени тяжести составило 39 (45,7%). В контрольной группе женщин с заболеваниями сердечно-сосудистой системы выявлено не было. На втором месте в основной группе — эндокринная патология, которая была выявлена у 36 (42,9%) женщин, а в контрольной группе — у 7 (16,7%). У 22 (25,7%) женщин основной группы наблюдалось сочетание эндокринной патологии и заболеваний сердечно-сосудистой системы. На заболевания печени и желчевыводящих путей и мочеполовой системы приходилось по 7 (8,6%) и 3 (6,7%) случая выявленной патологии в основной и контрольной группах соответственно.

Результаты исследования и обсуждение. При анализе суточного мониторинга артериального давления у пациенток основной группы, установлено, что среднее систолическое давление Me (25 — 75%) составило в среднем 151 (141 — 170) мм.рт.ст., а среднее диастолическое — 100 (90 — 110) мм.рт.ст., что достоверно выше нормального уровня АД ($p < 0,05$).

Показатели общего анализа крови у женщин с преэклампсией (основная группа) и женщин контрольной группы отражены в таблице 2.

Таблица 2 — Показатели общего анализа крови у женщин с преэклампсией (основная группа) и женщин контрольной группы

Показатели ОАК	Группы беременных женщин (Me (25 — 75%))	
	Основная группа, n=85	Контрольная группа, n=40
Эритроциты	4,08 (3,8 — 4,27)*	3,76 (3,4 — 4,1)
Гемоглобин	135 (124 — 148)*	112 (107 — 125)
Гематокрит	39 (35,8 — 42,2)*	35 (31 — 36)
Тромбоциты	279 (203 — 312)*	211 (189 — 233)
Лейкоциты	10,1 (8,3 — 12,1)	9,5 (7,9 — 11,4)
СОЭ	31 (25 — 42)*	22 (20 — 35)

Примечания * — достоверные различия по сравнению с контрольной группой $p < 0,05$, n — количество беременных женщин в исследуемых группах

Из анализа данных показателей общего анализа крови видно, что числовые значения показателей эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, тромбоцитов и СОЭ в группе женщин с гестозом были достоверно выше значений показателей общего анализа крови женщин контрольной группы ($p < 0,05$). Это свидетельствует об изменении объема циркулирующей крови у женщин с преэклампсией, а также о нарушениях в системе гемостаза.

Показатели коагулограммы у женщин с преэклампсией (основная группа) и женщин контрольной группы отражены в таблице 3.

Таблица 3 — Показатели коагулограммы у женщин с преэклампсией (основная группа) и женщин контрольной группы

Показатели коагулограммы	Группы беременных женщин (Ме (25 — 75%))	
	Основная группа, n=85	Контрольная группа, n=40
ПТВ, (сек.)	12,2 (11,9 — 12,8)*	13,2 (10,4 — 14,4)
МНО	0,85 (0,83 — 0,90)*	0,98 (0,92 — 1,06)
Фибриноген, (г/л)	5,5 (5,0 — 6,2)	6,1 (5,0 — 6,6)
АПТК, (%)	131(117 — 140)*	89 (76,4 — 109,2)
АЧТВ, (сек.)	26,6 (25,8 — 30,3)	26,0 (24,0 — 29,0)
ТВ, (сек.)	14,3 (13,6 — 14,7)	14,9 (14,0 — 16,0)
D-димер	418 (335 — 644)	456 (401 — 489)

Примечания

* — достоверные различия по сравнению с контрольной группой $p < 0,05$,

n — количество беременных женщин в исследуемых группах.

При анализе коагулограммы зарегистрировано достоверное укорочение МНО и протромбинового времени (ПТВ), увеличение АПТК ($p < 0,05$) у беременных женщин основной группы. Полученные результаты характерны для активации плазменного звена свертывающей системы крови, приводящая к состоянию гиперкоагуляции системы гемостаза у женщин основной группы.

Показатели биохимического анализа крови у женщин с преэклампсией (основная группа) и женщин контрольной группы приведены в таблице 4.

Таблица 4 — Показатели биохимического анализа крови у женщин с гестозом (основная группа) и женщин контрольной группы

Показатели БАК	Группы беременных женщин (Ме (25–75%))	
	Основная группа, n=85	Контрольная группа, n=40
Общий белок	66 (58–69)*	60 (54,5–64)
АСТ	30 (20–43)*	19 (12–25)
АЛТ	22 (17–36)*	20 (16–22)
Глюкоза	4,8 (4,1–5,2)*	3,7 (3,68–3,74)
Общ билирубин	7,7 (4,9–10,8)	10,2 (7,8–13)
Креатинин	66 (54–76)	62 (54–71)
Мочевина	3,5(3–5,2)	3,7 (3,3–4,7)

Примечания

* — достоверные различия по сравнению с контрольной группой $p < 0,05$,

n — количество беременных женщин в исследуемых группах

По анализу биохимического состава крови зарегистрировано достоверное повышение ферментов АсТ, АлТ, общего белка и глюкозы у беременных женщин основной группы по сравнению с группой контроля ($p>0,05$). Полученные данные могут свидетельствовать о дисбалансе в системе гомеостаза беременных женщин с преэклампсией.

У женщин основной группы в 11 (13,3%) случаях были диагностированы следы белка в моче, в 34 (40%) случаях концентрация белка в моче составила от 0,1 до 0,35 г/л, а в 40 (46,6%) случаях показатели концентрации белка в моче колебались от 1,0 до 6,3 г/л. У женщин контрольной группы белка в моче не выявлено.

Выводы.

1. Преэклампсия средней и тяжелой степени чаще всего формируется на фоне заболеваний сердечно-сосудистой системы (артериальной гипертензии различной степени тяжести) и заболеваний эндокринной системы.

2. При развитии преэклампсии развивается дисбаланс в системе гемостаза, проявляющийся изменениями в общем анализе крови, коагулограмме, а также в биохимическом анализе крови.

Литература

1. Марков, Х.М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия. /Марков Х.М. // Кардиология — 2005. — № 12. — С. 62–72.
2. Прокопенко, В.М. Роль окислительного стресса в патогенезе гестоза / В.М. Прокопенко // Журнал акушерства и женских болезней — 2007. — Том 56, №4. — С. 31.
3. Салов, И.А. и др. Дисфункция эндотелия как один из патогенетических факторов расстройств микроциркуляции при гестозе / И.А. Салов, Т.Н. Глухова, Н.П. Чеснокова // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2006. — Том 6, № 6. — С. 4–9.
4. Сидорова, И.С., Гестоз / И.С. Сидорова. // М.: Медицина. — 2006. — С. 415.

THE COURSE OF PREGNANCY IN THE DEVELOPMENT OF LATE PREECLAMPSIA

Semenchuk V.L., Vaschilina T.P.

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

Summery. Preeclampsia is one of the most common types of heavy and obstetric pathology. The aim of this study was to analyze the characteristics of the course of pregnancy in women with late severe preeclampsia. We examined 85 women with late severe preeclampsia and 40 women in the control group. All women held full clinical and laboratory examination. It was established that develops severe preeclampsia often amid cardiovascular system and endocrine pathology. If eclampsia develops severe imbalance in the hemostatic system, manifested changes in the blood count, coagulation, as well as biochemical analysis of blood.

Keywords: preeclampsia, hemostasis, homeostasis, pathology, pregnancy.

ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН, ПЕРЕНЕСШИХ ВНУТРИУТРОБНУЮ КОРРЕКЦИЮ АНТЕНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ ПЛОДА

Семенчук В.Л., Белуга М.В., Ващилина Т.П.

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

Резюме. В настоящее время все шире используются и эндоскопические вмешательства на плоде, происходит становление фетальной хирургии как самостоятельного клинического раздела в лечении плодов. Целью настоящего исследования являлась оценка исходов беременности у женщин, перенесших внутриутробную коррекцию антенатальной патологии у плода (при гемолитической болезни плода (ГБП), при синдроме фето-фетальной трансфузии (ФФТС) при монохориальной двойне, при многоводии). Обследовано 34 беременных женщин, у которых были выявлены осложнения гестации, требующие внутриутробной коррекции с использованием высокотехнологичных методов. Установлено, что своевременная диагностика и проведение адекватной коррекции внутриутробной патологии при ФФТС и ГБП позволяет увеличить сроки вынашивания беременности.

Ключевые слова: плод, беременность, гемолитическая болезнь, синдром фето-фетальной трансфузии, многоводие.

Введение. Основной задачей акушерства и перинатологии является реализация репродуктивной функции каждой женщины и рождение здорового ребенка [1]. Последние достижения науки и техники в области акушерства и гинекологии, внедрение ультразвуковых исследований высокого разрешения и широкое распространение программ пренатального скрининга значительно изменили современное состояние проблемы [2]. Благодаря своей высокой информативности эти методы делают не родившийся плод реальным пациентом [3].

В настоящее время все шире используются и эндоскопические вмешательства на плоде, происходит становление фетальной хирургии как самостоятельного клинического раздела в лечении плодов [4].

Крупным прорывом в фетальной медицине стала возможность диагностировать гемолитическую болезнь плода с помощью метода кордоцентеза и непосредственного взятия пробы крови плода, а также проводить лечебные мероприятия [5].

Цель. Оценить исходы беременности у женщин, перенесших внутриутробную коррекцию антенатальной патологии у плода (при ГБП, при синдроме фето-фетальной трансфузии при монохориальной двойне, при многоводии).

Материал и методы. Обследовано 34 беременных женщин, у которых были выявлены осложнения гестации, требующие внутриутробной коррекции с использованием высокотехнологичных методов.

Методы исследования:

1. Клинические:

1.1. Общие: клинико-анамнестический, осмотр, пальпация, аускультация; антропометрия.

1.2. Специальные:

1.2.1. Акушерские: акушерский осмотр, наружное и внутреннее акушерское исследование, пельвиометрия, аускультация сердцебиений плода.

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

3. Лабораторные: определение общего анализа крови, биохимического анализа крови, расширенной коагулограммы, общего анализа мочи. Оборудование: ультразвуковой аппарат Medison Accuvix; фетоскоп; иглы 20–22 G.

Результаты исследования и обсуждение. За период 2014–2015 годы проведен анализ течения беременности и родов у 34 беременных женщин, перенесших внутриутробную коррекцию антенатальной патологии, включая кордоцентез, ВУГТ, амниодренирование, фетоскопическую патологическую коагуляцию анастомозов плаценты (ФЛКПА) при ФФТС. Средний возраст, включенных в исследование беременных женщин обследуемой группы, составил 30 (25 — 32) лет (Me (25–75)). Средний возраст менархе составил 13 (12 — 15) лет. Рост женщин в группе исследования составил 168 (164 — 175) см, масса тела до беременности составила 60,0 (55,8 — 70,0) кг, при этом значения индекса массы тела в группе обследования составил 21,26 (19,59 — 22,6). Паритет беременности и родов у женщин группы исследования представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Паритет беременности и родов у женщин группы исследования

Паритет	Группа обследования, n=34
Первобеременные	14 (42%)
Повторнобеременные	20 (58%)
Из них в анамнезе: самопроизвольный выкидыш	4 (18,2%)
Вакуум-аспирация и медицинский аборт	11 (54,5%)
Внематочная беременность	4 (18,2%)
Роды	11 (54,2%)

При анализе паритета беременностей 14 (42%) женщин с антенатальной патологией плода были первобеременными, повторная беременность встречалась у 20 (58%) пациенток, из них в анамнезе самопроизвольный выкидыш в 4 (18,2%) случаях, у 11 (54,5%) женщин настоящей беременности предшествовала вакуум-аспирация или медицинский аборт. Внематочная беременность в анамнезе встречалась у 4 (18,2%) женщин, роды — у 11 (54,5%) пациенток.

Удельный вес экстрагенитальной патологии у пациенток основной группы представлен в таблице 2.

Таблица 2 — Экстрагенитальная патология в группе исследования

Экстрагенитальная патология	Группа исследования (n=34)
Сердечно-сосудистая патология	7 (21,1%)
Патология ЛОР — органов	23 (68,4%)
Патология мочевыделительной системы	2(5,3%)
Эндокринная патология	7 (21,1%)
Заболевания ЖКТ и печени желчевыводящих путей	7 (21,1%)

При анализе экстрагенитальной патологии обследуемых групп сердечно-сосудистая патология выявлена у 7 (21,1%), патология ЛОР-органов зарегистрирована у 23 (68,4%) женщин, патология мочевыделительной системы диагностирована у 2 беременных. Эндокринная патология, как и заболевания желудочно-кишечного тракта, печени и желчевыводящих путей диагностированы у 7 (21,1%) женщин. Сочетание экстрагенитальной патологии зафиксировано у 12 (31,6%) пациенток. Структура гинекологической патологии отражена в таблице 3.

Таблица 3 — Структура гинекологической патологии в обследуемой группе

Гинекологическая патология	Группа исследования (n=34)
Эрозия шейки матки	11 (31,5%)
Киста яичника	2 (5,3%)
Хронический сальпингофорит	2 (5,3%)

Наибольшее число случаев гинекологической патологии приходится на эрозию шейки матки — 11 (31,5%), кисты яичников и хронический сальпингофорит выявлены по 2 случая соответственно.

С целью анализа течения гестационного процесса и родов все пациентки были разделены на три подгруппы: 1 подгруппу — составили 15 беременных женщин с ГБП, перенесшие кордоцентез и ВУГТ; 2 подгруппу — 16 беременных женщин с ФФТС, перенесшие ФЛКПА; 3 подгруппу — 3 беременных женщины с многоводием, которым потребовалось амниодренирование.

Таблица 5 — Осложнения беременности в исследуемых подгруппах по триместрам беременности

Триместр беременности	Осложнения	Подгруппа 1, n=15	Подгруппа 2, n=16	Подгруппа 3, n=3
I	Угроза прерывания беременности	4 (26,7%)	9 (56,3%)*	1 (33,3%)
II	Угроза прерывания	4 (26,7%)	12 (75%)*	2 (66,7%)
	ХФПН	3 (20%)	16(100%)*	2 (66,7%)
III	Угроза преждевременных родов	2 (13,3%)	12 (75%)*	2 (66,7%)
	Гестоз	2 (13,3%)	4 (25%)	1 (33,3%)
	ХФПН	3 (20%)	16 (100%)*	3 (100%)

Примечание — * — статистически значимые различия в группах, (p<0,01)

Анализ течения беременности и родов у женщин группы обследования показал, что в первом триместре у всех подгрупп ведущим осложнением гестации являлась угроза прерывания беременности: в 1 подгруппе была выявлена в 4 (26,7%) случаях, во второй подгруппе — в 9 (56,3%) случаях и в третьей подгруппе — в 1 (33,3%) случае.

Во втором триместре ведущим осложнением беременности во второй и третьей подгруппе являлась усугубление хронической фетоплацентарной недостаточности в во второй подгруппе она была диагностирована у всех женщин группы обследования, а в третьей подгруппе у 66,7% (2 женщины).

В третьем триместре хроническая фетоплацентарная недостаточность (ХФПН) продолжает занимать в группах исследования лидирующее место по

акушерским осложнениям. В первой подгруппе ХФПН диагностирована в 3 (20%) случаях, во второй подгруппе — в 16 (100%) случаях, в третьей подгруппе — в 3 (100%) случаях.

Кроме угрозы прерывания и усугубления хронической фетоплацентарной недостаточности к осложнениям беременности в третьем триместре присоединился гестоз. В первой подгруппе гестоз был диагностирован у 2 (13,3%) женщин.

Все исследуемые группы характеризовались значительной частотой патологии гестации, что указывает на необходимость тщательного наблюдения пациентов данного контингента и профилактическую направленность терапии.

Срок беременности, при котором была диагностирована анемия плода и ГБП составил $27,3 \pm 6,3$ (M $\pm\sigma$) недель. Среднее число кордоцентезов в 1 подгруппе составило $2,17 \pm 0,75$ раза.

Во второй подгруппе срок беременности, при котором был выявлен ФФТС, составил $18,0 \pm 3,4$ недель.

В третьей группе многоводие диагностировано в сроке беременности $31,3 \pm 2,5$ неделя.

Срок родоразрешения в каждой из подгрупп составил: в первой — $36,5 \pm 0,71$, во второй — $33 \pm 3,5$, в третьей — $35,2 \pm 2,5$ недель.

В таблице 6 представлен анализ метода родоразрешения по подгруппам.

Таблица 6 — Метод родоразрешения по подгруппам

Метод родоразрешения	Подгруппа 1, n=15	Подгруппа 2, n=16	Подгруппа 3, n=3
Роды через естественные родовые пути	7 (46,7%)	4 (25%)	–
Кесарево сечение	8 (53,3%)	12 (75%)	3 (100%)*

Примечание

* — статистически значимые различия в группах, ($p < 0,01$)

Среди женщин 1 подгруппы через естественные родовые пути было родоразрешено 7 (46,7%) женщин, путем операции кесарево сечение — 8 (53,3%) женщин. Во второй подгруппе у 4 (25,0%) пациенток роды проведены через естественные родовые пути, путем операции кесарево сечение — у 16 (75%), в 3 подгруппе все роды завершены путем операции кесарево сечение ($p < 0,01$).

Выводы

1. Беременность у пациенток группы исследования характеризуется высокой частотой патологии гестации (угроза прерывания беременности, хроническая фетоплацентарная недостаточность, осложнившая СЗРП), что указывает на необходимость тщательного обследования, наблюдения пациенток данного контингента и профилактическую направленность терапии.

2. Своевременная диагностика и проведение адекватной коррекции внутриутробной патологии при ФФТС и ГБП позволяет увеличить сроки вынашивания беременности.

3. Каждый второй ребенок родился от третьей и более беременности и вторых родов. Большинство младенцев родились при абдоминальном родоразрешении в плановом порядке.

Литература

1. Акушерство: Национальное руководство. / Под ред. акад. РАМН Э.К. Айламазяна, акад. РАМН В.И. Кулакова, акад. РАМН Г.М. Савельевой. — М.: Изд-во «ГЭОТАР-Медиа», 2007. — 1197 с.
2. Xiangqun Li1, Prognosis and long-term neurodevelopmental outcome in conservatively treated twin-to-twin transfusion syndrome /Xiangqun Li1, Seiichi Morokuma, Kotaro Fukushima, Yuka Otera, Yasuo Yumoto, Kiyomi Tsukimori //Pregnancy and Childbirth. — 2011. — P. — 11:32/
3. Harper, D.C. Long-term neurodevelopmental outcome and brain volume after treatment for hydrops fetalis by in utero intravascular transfusions / D.C. Harper [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2006. — Vol. 195. — P. 192–196.
4. Banek CS, Hecher K, Hackeloer BJ, Bartmann P: long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine laser treatment for severe twin-twin transfusion syndrome. Am J Obstet Gynecol 2003, 188:876–80.
5. Коноплянников, А.Г. Новые технологии в диагностике, лечении и профилактики гемолитической болезни плода и новорожденного: автореф. дис. ...докт. мед. наук: 14.00.01/А.Г. Коноплянников; Мин.здрав. и соц.разв. РФ — М., 2009. — 27 с.

PREGNANCY IN WOMEN UNDERGOING INTRAUTERINE CORRECTION ANTENATAL PATHOLOGY OF FETUS

Semenchuk V.L., Bialuha M.V., Vaschilina T.P.

Republican Scientific Practical Centre «Mother and Child», Minsk, Belarus.

Summery Currently, increasingly used and endoscopic intervention on the fruit, is the establishment of fetal surgery as a separate section in the clinical treatment of the fruit. The aim of this study was to evaluate the outcomes of pregnancy in women undergoing antenatal intrauterine correction of fetal pathology (with the MLP, the syndrome of feto-fetal transfusion during monochorionic twins, when polyhydramnios). The study involved 34 pregnant women who were identified complications of gestation, fetal requiring correction using high-tech methods. It was found that timely diagnosis and conduct adequate correction of fetal pathology at FFTS and SBP increases the gestation periods of pregnancy

Keywords: fetus, pregnancy, hemolytic disease, syndrome feto-fetal transfusion, polyhydramnios.

СОНОЭЛАСТОГРАФИЯ: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В АКУШЕРСТВЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Сушкова О.С., Курлович И.В.

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

Резюме. В обзоре представлен анализ литературы, посвященный ультразвуковой соноэластографии. Использование данного метода позволяет оценить упруго-эластичные свойства тканей шейки матки и представляется перспективным в акушерской практике для диагностики истмико-цервикальной недостаточности и преждевременных родов.

Ключевые слова: ультразвуковая соноэластография, шейка матки, беременность.

Введение. Соноэластография — это новая технология ультразвукового сканирования, позволяющая провести оценку тканевой эластичности в режиме реального времени при помощи компрессии ультразвуковым датчиком. Данная технология в последние годы справедливо привлекает к себе все больше внимания. Возможность доинвазивной оценки физической плотности исследуемых структур является существенно значимым дополнением к стандартным ультразвуковым технологиям.

Термин эластография впервые был предложен J. Ophir et al. [1] и обозначает методы оценки состояния биологических тканей по их жесткости с помощью ультразвуковых сканеров. Физической основой эластографии является модуль Юнга, характеризующий свойства мягких тканей сопротивляться растяжению или сжатию при упругой деформации. Принцип метода основан на оценке изменения частоты эхо-сигнала в исследуемой ткани при оказании на нее дополнительного давления. Разные фрагменты ткани при надавливании сокращаются по-разному вследствие неодинаковой эластичности и отражаются на экране различным цветом. Качественные изменения структуры ткани оцениваются по цветовой шкале на мониторе ультразвукового сканера, что позволяет оценить жесткость исследуемого участка. Так, легко деформирующиеся «мягкие» участки прокрашиваются в оттенки красного, коричневого и желтого цветов, а малодеформирующиеся «твердые» участки — в сине-голубые оттенки. Участки «средней» эластичности окрашиваются в зеленые цвета [2].

Эластография была внедрена в клиническую практику в начале 90-х годов XX века. В первую очередь ее начали применять для диагностики злокачественных опухолей, в частности новообразований печени [1]. В последующем для диагностики злокачественной патологии предстательной, щитовидной, молочных желез, метастатического поражения лимфатических узлов др. Известно, что опухоли и опухолевидные процессы, а также воспалительные изменения могут существенно менять эластичность пораженной ткани. Подверженный патологическим изменениям биологический субстрат может быть более жестким, т.е. менее эластичным, или, напротив, более мягким, а значит и более эластичным по сравнению с нормой. Так для опухолей и хронических воспалительных изменений с последующим развитием фиброза, а затем и склероза типична высокая плотность, иначе говоря, жесткость. Острое воспаление, напротив может приводить к снижению плотности, т.е. к более высокой эластичности пораженной ткани. Информативность о степени физической плотности зоны интереса имеет, несомненно, клиническое значение.

Однако не только патологические ткани, но и нормальные ткани могут отличаться между собой по эластичности и жесткости, что также может использоваться при ультразвуковом исследовании [3].

В гинекологическую практику эластография была внедрена также с целью улучшения диагностики злокачественных новообразований. Первые результаты применения ультразвуковой соноэластографии в гинекологии были опубликованы немецкими учеными A. Thomas et al. [4] в 2007 году. Авторы обследовали здоровых женщин и пациенток с патологией шейки матки. 113 пациенток прошли трансвагинальное ультразвуковое исследование, при котором была предпринята попытка провести оценку упруго-эластичных свойств цервикального канала шей-

ки матки в норме и при опухолевом процессе. Оценка полученных результатов позволила авторам утверждать, что эластография позволяет дифференцировать злокачественные и доброкачественные патологические процессы. В последующем трансвагинальная соноэластография стала внедряться для диагностики эктопической беременности [5], миомы матки [6], рака яичников [7], эндометрия [8].

Приоритет в исследованиях и внедрении ультразвуковой эластографии в акушерскую практику, по всей видимости, принадлежит польским ученым [9,10]. М. Swiatkowska-Freund со своими коллегами использовали ультразвуковую эластографию для оценки состояния шейки матки при родах, и показали, что она является не только объективным методом оценки мягкости ткани в области внутреннего зева, но и помогает решить вопрос о необходимости использования для индукции родов простагландинов или окситоцина. Практически именно они впервые доказали информативность эластографии для прогнозирования эффективности стимуляции родовой деятельности [10]. В дальнейшем развитие применения метода в акушерстве пошло в двух направлениях: мониторинг состояния шейки матки при индукции родов [9, 10, 11]; диагностика и прогнозирование преждевременных родов [12, 13, 14, 15, 16].

Обоснованием использования эластографии во время родов является возможность получения дополнительной информации к традиционному вагинальному исследованию о процессе сглаживания шейки матки [17,18]. Как уже отмечалось, приоритет применения эластографии при индуцированных родах принадлежит польским специалистам, возглавляемых М. Swiatkowska-Freund [9, 10]. На первом этапе своих исследований они сравнили результаты оценки шейки матки по шкале Bishop и эластографии [9]. Это позволило им утверждать, что эластография предсказывает результаты индукции родов лучше, чем влагалитное исследование. В дальнейшем они попытались объективизировать оценку результатов эластографии в этой акушерской ситуации путем использования индекса эластографии и это в определенной степени им удалось [10]. По их мнению, стандартизация показателей характеризующих состояние шейки матки, получаемых при эластографии, во время беременности может помочь оптимизировать использование простагландинов и окситоцина при индукции родов. Несколько позже, выводы, к которым пришли польские специалисты, были подтверждены в и в других исследованиях. Все авторы едины во мнении, что эластография является инновационной технологией, позволяющей более объективно проводить предварительную оценку шейки матки перед индукцией родов, однако необходимо продолжить дальнейшие исследования с целью стандартизации метода.

Своевременная диагностика и прогнозирование преждевременных родов основывается в настоящее время в первую очередь на акушерском анамнезе и клиническом обследовании, выявлении на начальных этапах размягчения и укорочения шейки матки. Очевидно, что при этом оценка состояния шейки матки довольно субъективна и не позволяет выявить истмико-цервикальную недостаточность на ранней стадии. Внедрение в гинекологическую практику ультразвукового исследования с использованием трансвагинального датчика, значительно расширило диагностические возможности. Однако традиционно ультразвуковую диагностику в первую очередь использовали для оценки формы и размеров шейки матки [19]. Поэтому, несмотря на то, что в последнее десятилетие трансвагинальному ультразвуковому исследованию при диагностике истмико-цервикальной недостаточности и преждевременных родов отводится существенная роль, следует

согласиться с мнением ряда специалистов — не всегда позволяет всесторонне оценить анатомическое и функциональное состояние шейки матки вне и во время беременности [20].

Теоретическим обоснованием возможности использования эластографии для диагностики преждевременных родов является тот факт, что при этом происходит ремоделирование шейки матки в результате увеличения гидратации и дезорганизацией коллагена, что изменяет ее эластичность, что и может оцениваться при ультразвуковой эластографии.

Как показали исследования Т. Fuchs et al. [12], М. Swiatkowska-Freund et al. [14], S. Wozniak [16] оценка свойств шейки матки с помощью эластографии во время беременности, могут быть полезны при диагностике риска преждевременных родов на самой ранней стадии. Очевидно, что применение эластографии и при этой акушерской патологии требует разработки объективизации оценки результатов. И первые шаги в данном направлении уже сделаны. В 2013–2015 годах несколько авторских коллективов опубликовали результаты своих исследований, в которых при использовании эластографии для диагностики преждевременных родов попытались учесть морфологические особенности шейки матки в зависимости от количества беременностей, паритета родов, преждевременных родов в анамнезе, гестационного возраста беременной [12, 13, 15, 21]. Очень оптимистические результаты представили К. Köbbing et al. [15]. Они провели проспективное исследование у 182 беременной. Проводилась эластография шейки матки и оценивалась корреляция между изменением жесткости шейки матки и развитием преждевременных родов в сроки до 37 недель. Авторы пришли к выводу, что изменения оценки жесткости шейки матки можно использовать для прогнозирования преждевременных родов. L. Sabiani et al. [22] применив HI-STE эластографию показали, что у женщин с неблагоприятным исходом беременности индекс эластичности шейки матки в первом триместре был значительно ниже по сравнению с женщинами с благоприятным исходом.

Следует отметить, что все исследователи, предпринявшие попытки изучить возможности использования ультразвуковой соноэластографии в акушерской практике, метод считают очень полезным. Однако все упомянутые работы можно отнести к типу — мнение отдельных экспертов. В настоящее время принято оценивать любой новый диагностический метод основываясь на принципах доказательной медицины и используя операционные характеристики диагностического теста. Важным критерием любого метода диагностики является его воспроизводимость. Поэтому не удивительно, что практически на начальном этапе использования данного метода некоторые исследователи попытались оценить его с этой стороны. Так F.S Molina et al. [23] провели оценку воспроизводимости результатов исследования у 112 пациенток с одноплодной беременностью. Эластография проводилась дважды одним специалистом, а в 50 случаях еще одно измерение выполнял второй исследователь. Анализ результатов показал, что не было никаких статистически значимых различий в измерениях как повторных, сделанных одним исследователем, так и выполненных другим врачом, т.е. авторы доказали высокую объективность эластографии. Высокая воспроизводимость (90%) результатов ультразвуковой эластографии при беременности была подтверждена в исследовании М. Swiatkowska-Freund et al. [24], а также работе А. Fruscalzo et al. [25].

Заключение. Таким образом, проведенный анализ публикаций, посвященных ультразвуковой эластографии, показал, что данный метод представляется

перспективным, т.к. позволяет оценить упруго-эластичные свойства тканей шейки матки, и, несомненно, нуждается в дальнейшем изучении. Необходимо разработать критерии, которые могли бы не только оценивать реальное состояние шейки матки в момент исследования, но и прогнозировать характер течения процесса. Представляется перспективным применение эластографии для диагностики истмико-цервикальной недостаточности, преждевременных родов.

Литература

1. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues / J. Ophir [et al.] // *Ultrasonic Imaging*. — 1991. — Vol. 13. — P. 111–134.
2. Буланов, М. Н. Ультразвуковая гинекология / М.Н. Буланов.// — М.: Видар, 2014.— 599 с.
3. Осипов, Л. В. Технологии эластографии в ультразвуковой диагностике / Л.В. Осипов // *Диагностическая радиология и онкотерапия*. — 2013. — № 3–4 — С. 5–21.
4. Real-time sonoelastography of the cervix: tissue elasticity of the normal and abnormal cervix / A. Thomas [et al.] // *Academic Radiology*. — 2007. — Vol. 14(2). — P.193–200.
5. Алгоритм ультразвукового исследования с применением компрессионной соноэластографии в диагностике эктопической беременности / Н.А. Воронцова [и др.] // *Акушерство и гинекология*. — 2014. — № 3(79) — С. 125–129.
6. Importance of Transvaginal Elastography in the Diagnosis of Uterine Fibroids and Adenomyosis./ M.L. Frank [et al.] // *Ultraschall In Der Medizin* (Stuttgart, Germany: 1980). — 2015.
7. Ранняя ультразвуковая диагностика рака яичников с помощью соноэластографии (результаты 5-летнего опыта работы) / В.Е. Гаждогова [и др.] // *Кремлевская медицина, клинический вестник*. — 2013. — № 1 — С. 79–86.
8. Соноэластография в диагностике рака эндометрия / В.Е. Гаждогова [и др.] // *Акушерство и гинекология*. — 2014. — № 1 — С. 54–58.
9. Preis, K. Elastography in the examination of the uterine cervix before labor induction / K. Preis, M. Swiatkowska-Freund, Z. Pankrac // *Ginekologia Polska*. — 2010. — Vol. 81 (10). — P. 757–61.
10. Swiatkowska-Freund, M. Elastography of the uterine cervix: implications for success of induction of labor / M. Swiatkowska-Freund, K. Preis // *Ultrasound Obstet. Gynecol*. — 2011. — Vol. 38 (1). — P. 52–6.
11. Sonoelastography as method for preliminary evaluation of uterine cervix to predict success of induction of labor / A. Muscatello [et al.] // *Fetal Diagnosis And Therapy*. — 2014. — Vol. 35 (1). — P. 57–61.
12. Sonoelastography of the uterine cervix as a new diagnostic tool of cervical assessment in pregnant women — preliminary report / T. Fuchs [et al.] // *Ginekologia Polska*. — 2013. — Vol. 84 (1). — P. 12–6.
13. Cervical strain determined by ultrasound elastography and its association with spontaneous preterm delivery / E. Hernandez-Andrade [et al.] // *Journal Of Perinatal Medicine*. — 2014. — 42 (2). — P. 159–69.
14. Prognostic value of elastography in predicting premature delivery / M. Swiatkowska-Freund [et al.] // *Ginekologia Polska*. — 2014. — Vol. 85 (3). — P. 204–7.
15. Quantitative Elastography of the uterine cervix as a predictor of preterm delivery. / K. Köbbing [et al.] // *Journal Of Perinatology*. — 2014. — Vol. 34 (10). — P. 774–80.
16. 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.
22. Cervical HI-RTE elastography and pregnancy outcome: a prospective study / L. Sabiani [et al.] // *European Journal Of Obstetrics, Gynecology, And Reproductive Biology*. — 2015. — Vol. 186 (15). — P. 80–4.
17. Bastani, P. Transvaginal ultrasonography compared with Bishop score for predicting cesarean section after induction of labor / P. Bastani, K. Hamdi, F. Abasalizadeh et al. // *Int. J. Womens Health*. — 2011. — Vol. 3. — P. 277–280.

18. Eggebo, T.M. Can ultrasound measurements replace digitally assessed elements of the Bishop score? / T.M. Eggebo, I. Okland, C. Heien et al. // Acta Obstet. Gynecol. Scand. — 2009. — Vol. 88. — P. 325–331.

19. Celik, E. Cervical length and obstetric history predict spontaneous preterm birth: development and validation of a model to provide individualized risk assessment / E. Celik, M. To, K. Gajewska et al. // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 2008. — Vol. 31. — P. 549–554.

20. Захарова, Л.В. Ультразвуковые возможности ранней диагностики истмико-цервикальной недостаточности / Л.В. Захарова, А.М. Амбарцумян, С.Б. Ахмедова // Доктoр.Ру. — 2008. — № 6 — С. 62–65.

21. In vivo assessment of the biomechanical properties of the uterine cervix in pregnancy / E. Mazza [et al.] // Prenatal Diagnosis. — 2014. — Vol. 34 (1). — P. 33–41.

23. Quantification of cervical elastography: a reproducibility study / F.S. Molina [et al.] // Ultrasound In Obstetrics & Gynecology. — 2012. — Vol. 39 (6). — P. 685–9.

24. Swiatkowska-Freund, M. Intra— and inter-observer variability of evaluation of uterine cervix elastography images during pregnancy / M. Swiatkowska-Freund; Z. Pankrac; K. Preis // Ginekologia Polska. — 2014. — Vol. 85 (5). — P. 360–4.

25. Reliability of quantitative elastography of the uterine cervix in at-term pregnancies / A. Fruscalzo [et al.] // Journal Of Perinatal Medicine. — 2013. — Vol. 41 (4). — P. 421–7.

SONOELASTOGRAPHY: NEW OPPORTUNITIES IN OBSTETRICS (LITERATURE REVIEW)

Sushkova O.S., Kurlovich I.V.

Republican Scientific Practical Centre "Mother and Child"

Minsk, Belarus

Summary. The review presents an analysis of the literature dedicated to ultrasound sonoelastography. The usage of this method allows us to estimate cervix tissue elastic properties. This method is promising in obstetric practice for the diagnosis of cervical incompetence and premature delivery.

Key words: ultrasound sonoelastography, cervix, pregnancy.

ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ ТРЕВОГИ У ПАЦИЕНТОВ ПО ШКАЛЕ ШИХАНА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ АНАЛЬГЕЗИИ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ

Ходжаев А.В., Недень Л.Ч.

Государственного учреждения образования

«Белорусская медицинская академия последипломного образования»,

г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. В статье изложены особенности психологического статуса женщин, родоразрешенных операцией кесарева сечения. Описаны изменения уровня тревоги по шкале Шихана в послеродовом периоде в зависимости от послеоперационной анальгезии.

Ключевые слова: психологический статус, тревога, депрессия, послеоперационная анальгезия.

Введение. Астенический и тревожный синдромы являются наиболее часто встречающимися при беременности. По данным В.Д. Рыжкова, астеническое со-

стояние выявляется у 10,5% обследуемых беременных [1]. За последнее время выполнен ряд работ по изучению тревожных проявлений у беременных [2, 3, 4, 5, 6]. Наиболее высокий уровень тревоги регистрируется в первом и третьем триместрах беременности и послеродовом периоде. Возрастание уровня тревоги в первом триместре, как правило, проявляется изменениями самочувствия в виде тошноты, рвоты, нарушения сна и аппетита. К факторам, влияющим на повышение тревоги в третьем триместре, относят эмоционально негативные переживания будущих матерей в связи с субъективным ощущением потери женской привлекательности, изменением формы тела, страхом перед родами, опасением за исход беременности [7, 8]. Отмечено, что, независимо от срока беременности, наиболее выраженное стрессовое воздействие оказывают, прежде всего, тревожные опасения за здоровье ребенка и исход беременности в связи с наличием акушерских осложнений, а также наличие семейных конфликтов и материально-бытовое неблагополучие [4, 5].

Важным фактором, влияющим на психологическое состояние женщины при родоразрешении, является «страх боли» как перед родами, так и перед операцией кесарева сечения. Боль в настоящее время рассматривается как одна из наиболее значимых проблем, имеющих не только медицинское значение, но и неблагоприятные социально-экономические последствия [9, 10]. По данным литературы, от выраженного болевого синдрома в послеоперационном периоде страдают от 30 до 75% пациентов (Овечкин А. М., 2000; Harmer M., Davies K, 1998; Neugebauer E., 1998; Carr D, Goudas L., 1999; Chauvin M., 1999; Dolin S., 2002; Seers K, 2004).

В связи с вышеизложенным, разработка и внедрение в практику комплексного метода послеоперационной анальгезии операции кесарева сечения с использованием новых технологий, позволит уменьшить страдания пациента, улучшить психологическое состояние пациента, снизить частоту послеоперационных осложнений и улучшить исходы беременности и родов для матери и плода, что в свою очередь будет способствовать решению демографических проблем.

Цель исследования. Изучить и сравнить уровень тревоги по шкале Шихана у пациентов при операции кесарева сечения в зависимости от использования послеоперационной анальгезии.

Материал и методы исследования. После получения письменного согласия пациента на основе полной информированности, нами изучено состояние физического статуса у 181 пациентки, родоразрешенных путем операции кесарева сечения. В зависимости от варианта проводимого обезболивания пациенты были разделены на две группы:

I группа — 61 пациент, которым послеоперационная анальгезия осуществлялась путем введения 20 мл 0,25% раствора бупивакаина в подпапоневротическое пространство через мультипоровый катетер и внутримышечного введения НПВС (кеторолак трометамин).

II группа — 59 пациентов, которым обезболивание проводилось путем введения 20 мл 0,5% раствора бупивакаина в подпапоневротическое пространство через мультипоровый катетер и внутримышечного введения НПВС (кеторолак трометамин).

Группой сравнения (III) являлся 61 пациент, которым с целью купирования послеоперационного болевого синдрома применяли внутримышечное введение триперидина (промедол).

В исследование не входили женщины после экстракорпорального оплодотворения, с многоплодной беременностью, с наличием длительного бесплодия в анамнезе, а также родоразрешенные в сроке беременности до 37 недель.

Для решения поставленных задач все пациенты каждой из групп исследования была разделены на две клинические подгруппы в зависимости от использованного метода анестезии. Подгруппа А (IA, IIА, IIIА) была сформирована из пациентов, которым проводилось спинальная анестезия (СА). Подгруппа В (IB, IIB, IIIB) — пациенты, которым проводилась многокомпонентная сбалансированная анестезия с искусственной вентиляцией легких через эндотрахеальную трубку (МСА+ИВЛ).

В каждой подгруппе исследования были пациенты, которым были выполнены как плановые, так и экстренные операции кесарева сечения (таблица 1).

По количеству пациентов, количеству плановых и экстренных операций в подгруппах, группы исследования были сопоставимы, достоверных различий между группами не найдено, $p > 0,05$. По анализу данных изучения условий жизни, вредных привычек, уровня образования, социального статуса и семейного положения группы наблюдаемых женщин были сопоставимы, достоверных различий между группами не найдено, $p > 0,05$. Группы сопоставимы по возрасту, росту и весу, достоверных различий между группами не найдено, $p > 0,05$.

Все женщины обследованы с помощью общих клинических методов (анамнез, осмотр). В работе также использованы методы специальной клинической диагностики (акушерские, психологические и психометрические), инструментальной диагностики (УЗИ матки, плода, внутренних органов, фетометрия, доплерометрия, кардиотокография и др.) и лабораторного обследования (в соответствии с нормативными документами).

Методика проведения послеоперационной аналгезии описана в инструкция по применению: «Методика регионарной подапоневротической аналгезии после операции кесарева сечения» № 046–0511 утвержденная Министерством Здравоохранения Республики Беларусь от 24.06.2011 года.

Таблица 1 — Распределение пациентов по срокам выполнения операций

Группа исследования (число пациентов, n)	Подгруппа исследования (число пациентов, n)	Сроки выполнения операций	Число пациентов, n
I n=61	IA n=31	Плановые	n=22
		Экстренные	n=9
	IB n=30	Плановые	n=22
		Экстренные	n=8
II n=59	IIA n=31	Плановые	n=22
		Экстренные	n=9
	IIB n=28	Плановые	n=20
		Экстренные	n=8
III n=61	IIIA n=32	Плановые	n=23
		Экстренные	n=9
	IIIB n=29	Плановые	n=20
		Экстренные	n=9

Для определения наличия и тяжести тревожной симптоматики использовалась шкала самооценки тревоги Шихана. Шкала тревоги Шихана использовалась в диагностике тревожных расстройств. Симптомы шкалы Шихана соответствуют диагностическим критериям МКБ-10. Высокие уровни тревоги по шкале с большой долей вероятности свидетельствуют о наличии того или иного тревожного расстройства. Минимальный уровень тревоги при оценке по данной шкале составляет 0 баллов, максимальный — 140 баллов. Уровень тревоги выше 30 баллов считали аномальным, а выше 80 — высоким. Целью лечения было достижение уровня тревоги ниже 20 баллов.

Результаты исследований обработаны статистически с использованием статистических программ Microsoft Excel, BIOSTAT [Primer of Biostatistics, S.A.Glantz] и STATISTICA 7.0. Использовались параметрические и непараметрические критерии статистики. Различия между величинами считали значимыми при величине ошибки менее 5% ($p < 0,05$). Результаты исследования представлены в виде: Me (25–75%), где Me — медиана, 25–75% — процентиля; p — достигнутый уровень значимости; n — объем анализируемой выборки.

Результаты. Мы протестировали обследованных пациентов за 1–2 суток до операции кесарева сечения. Аномальный уровень тревоги выше 30 баллов отмечался у 67,96% (123) пациентов, из них в I группе у 72,1% (44 пациента), во II группе у 71,2% (42 пациента), в группе сравнения у 60,6% (37 пациентов) (таблица 2). Достоверно значимой разницы между группами не выявлено, $p > 0,05$.

Чаще аномальный уровень тревоги выше 30 баллов отмечался в подгруппе IB — 73,3% (22 пациента), IB — 71,4% (20 пациентов), в IA и IIA подгруппах по 70,9% (22 пациента) соответственно (таблица 3). В подгруппах сравнения IIIA и IIIB уровень тревоги выше 30 баллов отмечался у 62,5% (20 пациентов) и 58,6% (17 пациентов) соответственно.

Аномальный уровень тревоги выше 30 баллов при плановом родоразрешении отмечался у 90,9% пациентов в подгруппах IA, IB, IIA, и у 90,0% пациентов в подгруппе IIIB. Достоверных различий по уровню тревоги в подгруппах не было выявлено, $p > 0,05$.

Таблица 2 — Наличие тревожной симптоматики по шкале Шихана в группах исследования до операции, абсолютное количество (%)

Наличие тревожной симптоматики	Пациенты по группам исследования		
	I n=61	II n=59	III n=61
< 30 баллов	17 (27,9%)	17 (28,8%)	24 (39,4%)
≥ 30 баллов	44 (72,1%)	42 (71,2%)	37 (60,6%)

В подгруппах сравнения IIIA и IIIB уровень тревоги выше 30 баллов отмечается у женщин, родоразрешенных операцией кесарева сечения в плановом порядке, в 86,9% случаев (20 пациентов) и в 85% случаев (17 пациентов) соответственно. Достоверных различий по уровню тревоги при плановых операциях между подгруппами не выявлено, $p > 0,05$.

Уровень тревоги ниже 30 баллов отмечался чаще при родоразрешении путем операции кесарева сечения в экстренном порядке. Так, уровень тревоги ниже 30 баллов при экстренном родоразрешении отмечался у всех пациентов подгруппы сравнения (по 9 пациентов), в подгруппе IA у 77,8% (7 пациентов), в подгруппе

ПВ у 77,7% (7 пациентов), в подгруппах IB и ПВ у 75% (по 6 пациентов). Достоверных различий по уровню тревоги при экстренных операциях между подгруппами не было выявлено, $p > 0,05$.

Следует отметить, что аномальный уровень тревоги выше 30 баллов отмечался в 89,2% случаев (115 человек) при плановой операции кесарева сечения и в 15,4% случаев (8 человек) при родоразрешении в экстренном порядке, $p > 0,05$.

Таблица 3 — Наличие тревожной симптоматики по шкале Шихана в подгруппах исследования до операции, абсолютное количество (%)

Наличие тревожной симптоматики	Пациенты по группам и подгруппам исследования					
	I, n=61		II, n=59		III, n=61	
	IA, n=31	IB, n=30	IIA, n=31	PIB, n=28	IIIA, n=32	IIIB, n=29
< 30 баллов, всего	9 (29,1%)	8 (26,7%)	9 (29,1%)	8 (28,6%)	12 (37,5%)	12 (41,4%)
В том числе при плановой операции	2 (9,1%)	2 (9,1%)	2 (9,1%)	2 (10,0%)	3 (13,1%)	3 (15,0%)
В том числе при экстренной операции	7 (77,8%)	6 (75,0%)	7 (77,7%)	6 (75,0%)	9 (100,0%)	9 (100,0%)
≥ 30 баллов, всего	22 (70,9%)	22 (73,3%)	22 (70,9%)	20 (71,4%)	20 (62,5%)	17 (58,6%)
В том числе при плановой операции	20 (90,9%)	20 (90,9%)	20 (90,9%)	18 (90,0%)	20 (86,9%)	17 (85,0%)
В том числе при экстренной операции	2 (22,2%)	2 (25,0%)	2 (22,3%)	2 (25,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

Уровень тревоги пациентов повторно мы оценили на седьмые сутки после операции кесарева сечения. На 7-е сутки послеоперационного периода число пациентов, имевших тревожную симптоматику (выше 30 баллов), уменьшилось с 67,96% (123 пациента) до 24,31% (44 пациента), а именно в I группе с 72,1% (44 пациента) до 11,5% (7 пациентов), во II группе с 71,2% (42 пациента) до 16,9% (10 пациентов), $p < 0,05$. В группе сравнения аномальный уровень тревоги выше 30 баллов в послеоперационном периоде уменьшился с 60,6% (37 пациентов) до 44,3% (27 пациентов), $p > 0,05$ (таблица 4).

Таблица 4 — Наличие тревожной симптоматики по шкале Шихана у пациентов на седьмые сутки после операции кесарева сечения, абсолютное количество (%)

Наличие тревожной симптоматики	Группы исследования		
	I n=61	II n=59	III n=61
< 30 баллов	54 (88,5%)*	49 (83,1%)**	34 (55,7%)
≥ 30 баллов	7 (11,5%)*	10 (16,9%)**	27 (44,3%)

Примечания:

P — вероятность справедливости нулевой гипотезы при сравнении числа пациентов из групп с соответствующим номером (классический критерий Хи-квадрат Пирсона (χ^2) или точный двусторонний тест Фишера

- * — достоверные различия между группами I и III, $p < 0,05$,
- ** — достоверные различия между группами II и III, $p < 0,05$.

Выявлена достоверно значимая разница в количестве пациентов с нормальным и аномальным уровнем тревоги после операции между группами I, II и III группой исследования, $p < 0,05$. Между группой I и II не выявлено достоверно значимой разницы в количестве пациентов с нормальным и аномальным уровнем тревоги в послеоперационном периоде, $p > 0,05$.

В группе I и группе II была выявлена достоверно значимая разница в количестве пациентов с нормальным и аномальным уровнем тревоги до и после операции, $p < 0,05$. В группе сравнения III не выявлено достоверно значимой разницы в количестве пациентов с нормальным и аномальным уровнем тревоги до и после операции, $p > 0,05$.

Уровень тревоги выше 30 баллов в послеоперационном периоде на 7-е сутки снизился во всех подгруппах: в подгруппе IA с 70,9% (22 пациентов) до 12,9% (4 пациентов), в подгруппе IB 73,3% (22 пациентов) до 10,% (4 пациентов), в подгруппе IIА с 70,9% (22 пациентов) до 16,1% (5 пациентов), в подгруппе IIВ с 71,4% (20 пациентов) до 17,9% (5 пациентов), $p < 0,05$ (таблица 5). В подгруппах сравнения IIIА и IIIВ уровень тревоги выше 30 баллов снизился с 62,5% (20 пациентов) до 43,8% (14 пациентов) и с 58,6% (17 пациентов) до 44,8% (13 пациентов) соответственно, $p > 0,05$.

Установлены достоверные различия по наличию тревожной симптоматикой между женщинами подгрупп IA, IB, IIА исследования и подгруппой сравнения, $p < 0,05$. Между основными подгруппами достоверно значимых различий по наличию пациентов с тревожной симптоматикой не выявлено, $p > 0,05$.

В основных подгруппах исследования была выявлена достоверно значимая разница по наличию тревожной симптоматики у пациентов до и после операции, $p < 0,05$. В подгруппах сравнения IIIА и IIIВ достоверной разницы в количестве пациентов с тревожной симптоматикой до и после операции не выявлено, $p > 0,05$.

Аномальный уровень тревоги выше 30 баллов в послеоперационном периоде снизился с 89,15% случаев (115 пациентов) до 31,78% (41 пациент) при плановом родоразрешении путем операции кесарева сечения и с 15,38% (8 пациентов) до 5,77% (3 пациента) при родоразрешении в экстренном порядке, $p < 0,05$.

Значительное снижение уровня тревоги отмечается в послеоперационном периоде при плановой операции кесарева сечения в подгруппе IA с 90,9% (20 пациентов) до 18,2% (4 пациента), в подгруппе IB с 90,9% (20 пациентов) до 13,6% (3 пациента), в подгруппе IIА с 90,9% (20 пациентов) до 22,7% (5 пациентов), в подгруппе IIВ с 90,0% (18 пациентов) до 25,0% (5 пациентов), $p < 0,05$. В подгруппах сравнения уровень тревоги снизился не так резко: в подгруппе IIIА с 86,9% (20 пациентов) до 56,5% (13 пациентов), в подгруппе IIIВ с 85,0% (17 пациентов) до 60,0 % (11 пациентов).

Таблица 5 — Наличие тревожной симптоматики по шкале Шихана у пациентов на седьмые сутки после операции кесарева сечения, абсолютное количество (%)

Наличие тревожной симптоматики	Группы и подгруппы исследования					
	I, n=61		II, n=59		III, n=61	
	IA n=31	IB n=30	IIA n=31	IIB n=28	IIIA n=32	IIIB n=29
< 30 баллов, всего	27 (87,1%) ¹	27 (90,0%) ²	26 (83,9%) ³	23 (82,1%)	18 (56,2%)	16 (55,2%)
В том числе при плановой операции	18 (81,8%) ¹	19 (86,4%) ²	17 (77,3%)	15 (75,0%)	10 (43,5%)	9 (40,0%)
В том числе при экстренной операции	9 (100,0%)	8 (100,0%)	9 (100,0%)	8 (100,0%)	8 (88,9%)	7 (77,8%)
≥ 30 баллов, всего	4 (12,9%) ¹	3 (10,0%) ²	5 (16,1%) ³	5 (17,9%)	14 (43,8%)	13 (44,8%)
В том числе при плановой операции	4 (18,2%) ¹	3 (13,6%) ²	5 (22,7%)	5 (25,0%)	13 (56,5%)	11 (60,0%)
В том числе при экстренной операции	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (11,1%)	2 (22,2%)

Примечания:

P — вероятность справедливости нулевой гипотезы при сравнении числа пациентов из групп с соответствующим номером (классический критерий Хи-квадрат Пирсона (χ^2) или точный двусторонний тест Фишера

¹ — достоверные различия между подгруппами IA и IIIA, $p < 0,05$,

² — достоверные различия между подгруппами IB и IIIB, $p < 0,05$,

³ — достоверные различия между подгруппами IIA и IIIA, $p < 0,05$.

Между подгруппами IA и IIIA, IB и IIIB при родоразрешении в плановом порядке выявлены достоверные различия по количеству пациентов с тревожной симптоматикой в послеоперационном периоде, $p < 0,05$; между подгруппами IIA и IIIA, IA и IIA, IB и IIB, IIB и IIIB достоверно значимых различий по количеству пациентов с тревожной симптоматикой в послеоперационном периоде не выявлено, $p > 0,05$.

Во всех основных подгруппах и в подгруппе сравнения IIIA была выявлена достоверно значимая разница в количестве пациентов с нормальным и аномальным уровнем тревоги до и после операции при плановом родоразрешении, $p < 0,05$. В подгруппе сравнения IIIB не выявлено достоверно значимой разницы в количестве пациентов с нормальным и аномальным уровнем тревоги до и после операции, $p > 0,05$.

Не выявлены достоверные различия по количеству пациентов с тревожной симптоматикой в послеоперационном периоде у пациентов между подгруппами всех групп исследования при родоразрешении в экстренном порядке, $p > 0,05$.

Во всех подгруппах исследования не была выявлена достоверно значимая разница в количестве пациентов с нормальным и аномальным уровнем тревоги до и после операции при экстренном родоразрешении, $p > 0,05$.

В подгруппах исследования не выявлено достоверно значимых различий аномального уровня тревоги у пациентов между плановым и экстренным родоразрешением в послеоперационном периоде, $p > 0,05$.

Выводы

1. Беременные с предстоящим родоразрешением путем операции кесарева сечения имеют аномальный уровень тревоги в 67,95% случаев при отсутствии межгрупповых различий, $p > 0,05$.

2. Перед родоразрешением операцией кесарева сечения в плановом порядке у беременных тревожная симптоматика встречается в 5,8 раз чаще, чем при экстренном родоразрешении, $p < 0,05$.

3. Использование в послеоперационном периоде подапоневротической анальгезии позволило достоверно снизить на 7-е сутки уровень тревожной симптоматики в 4,9 раза по сравнению с исходным до операции, $p < 0,05$.

4. При использовании наркотических анальгетиков отмечено снижение на 7-е сутки после операции уровня тревожной симптоматики 1,4 раза по сравнению с исходным до операции, $p < 0,05$.

5. Выявлена достоверная положительная динамика уровня тревоги у пациентов основных групп исследования по сравнению с группой пациентов, обезболивание которых проводилось с использованием наркотических препаратов, $p < 0,05$.

Литература

1. Анастаси, А.А. Психологическое тестирование : пер. с англ. / А.А. Анастаси, С. Урбина. — 7-е междунар. изд. — СПб. : Питер, 2002. — 687 с.

2. Баз, Л.Л. Исследование восприятия психологической поддержки беременными женщинами / Л.Л. Баз, О.В. Баженова // Психол. журн. — 1994. — Т. 15, № 1. — С. 80–85.

3. Безрукова, О.Н. Влияние социально-психологических факторов на социальное здоровье беременной женщины : дис. ... канд. социол. наук : 14.00.01 / О.Н. Безрукова. — СПб., 1998. — 125 с.

4. Боровикова, Н.В. Адаптация к новому образу «Я» у беременных женщин / Н.В. Боровикова // Вестн. Балт. акад. — 1998. — Вып. 15. — С. 81–86.

5. Быковская, Л.Н. Использование метода термопульсации в комплексном лечении женщин с патологическим прелиминарным периодом : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / Л.Н. Быковская ; Иванов. НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова. — Иваново, 2003. — 16 с.

6. Варга, Д. Дела семейные / Д. Варга. — М. : Педагогика, 1986. — 160 с.

7. Боровикова, Н.В. Психологическая помощь беременным / Н.В. Боровикова, С.Т. Посохова // Медико-психологические аспекты современной перинатологии : сб. материалов I Всерос. науч.-практ. конф. по пренатал. воспитанию. — М., 1999. — С. 54–58.

8. Брусиловский, А.И. Жизнь до рождения / А.И. Брусиловский. — М. : Знание, 1991. — 224 с.

9. Ананьева Л.П. Комбинированные анальгетики в лечении болевого синдрома // Русский медицинский журнал 2005, т. 5, № 6, с.643–49.

10. Виноградов В.Л. Контролируемая пациентом эпидуральная анальгезия после акушерских и гинекологических операций / В.Л. Виноградов // Матер. X Съезда Федер. анестезиол. и реаниматол. России. СПб., 2006.

CHANGES IN THE LEVEL OF ANXIETY IN PATIENTS ON A SCALE SHEEHAN DEPENDING ON POSTOPERATIVE ANALGESIA CESAREAN

Khodzhaev A.V., Neden L.Ch.

Summary. The article describes the characteristics of the psychological status of women, cesarean delivery. We describe the changes in the level of anxiety on a scale Sheehan in the postpartum period, depending on the postoperative analgesia.

Keywords: psychological status, anxiety, depression, post-operative analgesia.

ФОРМИРОВАНИЕ КОНТИНГЕНТА ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ, СОСТОЯЩЕГО НА ДИСПАНСЕРНОМ УЧЕТЕ ПО ПОВОДУ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Глинская Т.Н.¹, Щавелева М.В.²

¹Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий, ²Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Анализ в динамике заболеваемости детского населения, состоящего под диспансерным наблюдением, продемонстрировал, что на протяжении 2009–2014 годов сохраняется наибольшая медико-социальная значимость таких причин как болезни органов дыхания, болезни органов пищеварения, врожденные аномалии. Если для первых двух причин имеется тенденция к снижению интенсивного уровня показателя заболеваемости детского населения, состоящего под диспансерным наблюдением, то для класса врожденных аномалий динамика носит неблагоприятный характер (рост на 25,8%).

Ключевые слова: заболеваемость, диспансерный учет, детское население

Введение. Сложившаяся система диспансеризации детского населения нашей страны обеспечивает непрерывное наблюдение за состоянием здоровья ребенка, а также реальную возможность управлять формированием его здоровья, в том числе нивелируя негативное воздействие целого ряда факторов риска [1–3].

В этой связи мониторинг и знание тенденций формирования заболеваемости, приводящей к взятию на диспансерный учет, позволяет выявить наиболее значимые для детской популяции заболевания, факторы риска их возникновения, разработать эффективные методы, направленные на профилактику, своевременное выявление и действенное лечение этих заболеваний.

В отечественной литературе достаточно много работ, посвященных анализу первичной и общей заболеваемости детского населения, в том числе по отдельным причинам [4–6]. В ряде работ проводится анализ вопросов диспансеризации детского населения при отдельных формах патологии [7]. Однако комплексному изучению заболеваемости, являющейся причиной взятия лиц в возрасте 0–17 лет на диспансерный учет, уделено недостаточно внимания. Вместе с тем организация диспансерного наблюдения за больными детьми — наиболее кропотливый и трудоемкий раздел работы педиатрической службы, от результативности которого во многом зависит состояние здоровья населения нашей страны в ближайшем будущем.

Целью данного исследования явился анализ основных причин заболеваемости детского населения, состоящего под диспансерным наблюдением, для определения приоритетов профилактической и лечебной работы.

Материалы и методы исследования. Материалом для исследования служили данные официальной статистической отчетности о числе случаев заболеваний у детей в возрасте 0–17 лет, состоящих под диспансерным наблюдением на конец

года за 2009–2014 годы, численности детского населения в возрасте 0–17 лет на начало года за период 2010–2015 годы. Рассчитывались интенсивные коэффициенты численности диспансерного контингента по отдельным причинам (моментный показатель, исчисляемый по отношению к численности населения на начало следующего календарного года). Анализировались показатели динамики. С помощью расчета критерия Стьюдента оценивалась достоверность интенсивных показателей (с учетом наличия повторных заболеваний) и различий между ними в динамике.

Результаты исследования и их обсуждение. Показатель численности диспансерного контингента в возрасте 0–17 лет варьировал на протяжении периода исследования в диапазоне 25407,52±37,98 — 27473,06±39,27 случаев на 100 тыс. детского населения. То есть с формальной стороны (без учета наличия повторных заболеваний) на диспансерном учете по поводу заболеваний состоял каждый четвертый ребенок (таблица).

Таблица — Показатели численности случаев заболеваний у детей в возрасте 0–17 лет, состоящих под диспансерным наблюдением на конец года (Республика Беларусь: 2009; 2014)

Наименование классов и отдельных болезней	2009 год			2014 год			Темп прироста, %
	ДК, 0,0000	Ранг	Удельный вес, %	ДК, 0,0000	Ранг	Удельный вес, %	
Всего	27473,06	–	100	25407,52*	–	100	-7,52
инфекционные и паразитарные болезни	278,98	15	1,02	130,98*	18	0,52	-53,05
новообразования	241,93	16	0,88	238	15	0,94	12,27
болезни крови	960,14	11	3,49	809,62*	12	3,19	-15,68
болезни эндокринной системы	2149,86	6	7,83	2145,89	6	8,45	-0,18
психические расстройства	2814,97	3	10,25	2287,03*	5	9,00	-18,75
болезни нервной системы и органов чувств	1406,28	9	5,12	1246*	9	4,90	-11,40
болезни глаза	2487,33	4	9,05	2548,2*	4	10,03	2,45
болезни уха	297,11	14	1,08	323,79*	14	1,27	8,98
болезни системы кровообращения	1066,62	10	3,88	911,99*	10	3,59	-14,50
болезни органов дыхания	3758,33	2	13,68	3687,46*	1	14,51	-1,89
болезни органов пищеварения	4346,2	1	15,82	3439,29*	2	13,54	-20,87
болезни кожи и подкожной клетчатки	851,53	12	3,10	875,31*	11	3,45	2,79
болезни костно-мышечной системы	2047,93	7	7,45	1965,23*	7	7,73	-4,04

Наименование классов и отдельных болезней	2009 год			2014 год			Темп прироста, %
	ДК, 0,0000	Ранг	Удельный вес, %	ДК, 0,0000	Ранг	Удельный вес, %	
болезни мочеполовой системы	1563,67	8	5,69	1340,98*	8	5,28	-14,24
беременность, роды и послеродовой период	22,06	19	0,08	15,84*	20	0,06	-28,20
отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде	168,34	17	0,61	143,98*	17	0,57	-14,47
врожденные аномалии	2182,7	5	7,94	2746,8*	3	10,81	25,84
симптомы, признаки и отклонения от нормы	697,67	13	2,54	394,82*	13	1,55	-43,41
травмы, отравления	131,41	18	0,48	156,3*	16	0,62	18,94

Примечание

* — $p < 0,05$, достоверность различий между значениями в 2009 году и в 2014 году

Основной вклад в формирование показателя численности диспансерного контингента в детском возрасте вносили следующие классы болезней (2009 год): болезни органов пищеварения (15,82%); болезни органов дыхания (13,68%); психические расстройства (10,25%). Далее следовали классы болезней глаза (9,05%); врожденных аномалий (7,94%); болезней эндокринной системы (7,83%); болезней костно-мышечной системы (7,45%); болезней мочеполовой системы (5,69%). Ведущие 8 причин составляют 77,72% в структуре случаев заболеваний диспансерного контингента.

Следует отметить, что наиболее значимыми группами заболеваний или отдельными нозологическими формами для класса болезней органов пищеварения (91,9% в структуре диспансерного контингента по данной причине) являлись гастрит и дуоденит (44,4%), болезни полости рта, слюнных желез, челюстей (27,7%), болезни желчного пузыря, желчевыводящих путей (14,4%), грыжи (5,6%).

Основными причинами болезней органов дыхания у диспансерного контингента являлись пневмонии (26,6%), астма, астматический статус (25,6%), хронические болезни миндалин и аденоидов (22,9%), которые обуславливали 75,1% всех случаев патологии органов дыхания.

Основной причиной болезней глаза у детей, состоящих на диспансерном учете, была миопия (52,3% случаев офтальмологической патологии).

Среди врожденных аномалий в порядке убывания причин постановки на диспансерный учет следовали врожденные аномалии системы кровообращения (44,5%), врожденные аномалии и деформации костно-мышечной системы (23,4%), врожденные аномалии мочевой системы (12,1%), которые в совокупности обуславливали 80,0% всех случаев врожденных аномалий.

Болезни эндокринной системы преимущественно были обусловлены патологией щитовидной железы, на долю болезней щитовидной железы пришлось 66,8% всех случаев эндокринной патологии, ожирение обусловило 15,5% случаев

постановки на диспансерный учет, на долю сахарного диабета пришлось 3,7% случаев, еще 2,4% составили случаи рахита, а 1,2% — белково-энергетическая недостаточность.

Основной причиной болезней костно-мышечной системы, приведшей к взятию пациентов детского возраста на диспансерный учет, явились деформирующие дорсопатии (77,3% всех случаев).

В формирование диспансерного контингента вследствие болезней мочеполовой системы основной вклад вносили тубулоинтерстициальные болезни почек (50,0% случаев патологии мочеполовой системы), нарушения менструального цикла (7,7%).

Как следует из таблицы, на долю других классов болезней приходилось чуть более 20,0% случаев взятия на диспансерный учет.

Значимость причин (по классам) имела следующие рейтинговые места. Места с девятого по четырнадцатое занимали болезни нервной системы (5,12%); болезни системы кровообращения (3,88%); болезни крови (3,49%); болезни кожи (3,1%); класс симптомы, признаки (2,54%); болезни уха (1,08%). Эти семь причин обуславливали 19,21% всех случаев заболеваний детей, состоящих на диспансерном учете.

Причины, занимающие в рейтинге места с пятнадцатого по девятнадцатое, представлены в порядке убывания инфекционными и паразитарными болезнями (1,02%), новообразованиями (0,88%); отдельными состояниями, возникающими в перинатальном периоде (0,61%); травмами (0,48%); классом «беременность, роды и послеродовой период» (0,08%).

За анализируемый период времени (2009–2014 годы) динамика изучаемых показателей характеризовалась тенденцией к сокращению числа случаев заболеваний у детей в возрасте 0–17 лет, состоящих под диспансерным наблюдением (темп прироста –7,52%).

Максимальный отрицательный темп прироста был отмечен для класса инфекционных и паразитарных болезней (–53,1%); класса «симптомы, признаки и отклонения от нормы» (–43,4%); болезней органов пищеварения (–20,9%); психических расстройств (–18,8%).

Максимальный отрицательный абсолютный прирост был зафиксирован для классов болезней органов пищеварения (–906,9 на 100 тыс. детского населения); психических расстройств (–527,9 на 100 тыс. детского населения); «симптомы, признаки и отклонения от нормы» (–302,8 на 100 тыс. детского населения); болезней мочеполовой системы (–222,7 на 100 тыс. детского населения); болезней нервной системы (–160,3 на 100 тыс. детского населения). Та же тенденция отмечалась для классов болезней системы кровообращения (–154,6 на 100 тыс. детского населения), болезней крови (–150,5 на 100 тыс. детского населения), инфекционных и паразитарных болезней (–148,0 на 100 тыс. детского населения). Совокупный отрицательный абсолютный прирост за счет перечисленных причин составил –2573,8 случаев на 100 тыс. детского населения.

Рост интенсивного показателя числа случаев заболеваний у детей в возрасте 0–17 лет, состоящих под диспансерным наблюдением, был выявлен для класса врожденные аномалии (+564,1 на 100 тыс. детского населения или темп прироста 25,8%), незначительный рост отмечен для болезней органов чувств – для класса болезней уха (26,7 на 100 тыс. детского населения или +9,0%), болезней глаза (60,9 на 100 тыс. детского населения или +2,5%); для класса болезней кожи

(+2,8% или 23,8 на 100 тыс. детского населения) и класса травм (+18,9% или 24,9 на 100 тыс. детского населения).

Такая динамика изучаемых показателей оказала влияние на рейтинговую значимость отдельных причин изучаемого явления. К окончанию периода наблюдения на первое место среди причин взятия детей на диспансерный учет вышел класс болезней органов дыхания, класс болезней органов пищеварения понизил рейтинговую значимость на одну позицию и занял второе место. На третье место вышел класс врожденных аномалий (ранее — пятое место), ротация в обратном направлении была установлена для класса психических расстройств (класс занял пятое место, ранее — третье). Класс болезней крови вышел на 12-е место, понизив рейтинговую значимость на одну позицию, одновременно класс болезней крови поднялся на одну ступень выше (11-е место, ранее, — 12-е место)

На одну позицию (15-е место) вырос рейтинг для класса новообразований (ранее — 16-е место), на две позиции вырос рейтинг класса травм (с 18-го до 16-го места), одновременно понизил рейтинговую значимость класс инфекционных и паразитарных болезней, заняв 18-е место (ранее — 15-е место).

Выводы

1. На фоне значительного числа случаев взятия детей на диспансерный учет по поводу заболеваний (формально — каждый четвертый ребенок) за анализируемый нами период отмечена определенная тенденция к уменьшению данного показателя.

2. Основной вклад в формирование показателя численности диспансерного контингента в детском возрасте вносят болезни органов пищеварения; болезни органов дыхания; психические расстройства; болезни глаза; врожденные аномалии.

3. За период наблюдения нами отмечена тенденция к определенному изменению значимости патологии, ведущей к взятию на диспансерный учет. Отмечена положительная динамика со стороны таких причин как психические расстройства, болезни органов пищеварения (несмотря на сохранение лидирующей позиции — второе место), болезни мочеполовой системы, болезни нервной системы, инфекционные и паразитарные болезни и другие. Неблагоприятная динамика установлена для класса врожденные аномалии.

4. Выявленные особенности необходимо учитывать при планировании профилактической и диспансерной работы, включая мероприятия по межведомственному взаимодействию и совместной работе с семьями детей и подростков, с самими пациентами.

Литература

1. Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 10.05.2007 № 352 «Об утверждении Инструкции о порядке проведения диспансеризации детей».

2. Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 29.08.2008 № 811 «О внесении изменений и дополнений в приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 10 мая 2007 г. №352».

3. Жерносек, В.Ф. Диспансеризация здоровых детей первых трех лет жизни: учебно-методическое пособие/ В.Ф. Жерносек [и др.]; под общ. ред. В.Ф.Жерносека. — Минск: БелМАПО, 2007. — 176 с.

4. Антипова, С.И. Заболеваемость детей как индикатор проблем общества / С. И. Антипова, И. И. Савина // *Вопр. организации и информатизации здравоохранения.* — 2010. — №2. — С. 26–40.

5. Антипова, С.И. Анализ заболеваемости и смертности подростков Республики Беларусь в 2005–2009 гг. / С. И. Антипова, И. И. Савина // *Вопр. организации и информатизации здравоохранения*. — 2010. — №4. — С. 42–57.

6. Глинская, Т.Н. Динамика заболеваемости подростков в Республике Беларусь (1995–2010) / Т.Н. Глинская, М.В. Щавелева // «Наши сердца — детям»: материалы IX съезда педиатров Республики Беларусь, г. Минск, 17–18 ноября 2011 г. — г. Минск, 2011. — С. 77–79: Электронный ресурс: http://medcenter.by/dfiles/000079_73331_ly_siezda.pdf

7. Ивашина, Е.Н. Вопросы диспансеризации детей с неврологической патологией/Е. Н. Ивашина // *Проблемы детской неврологии*. — Минск, 2010. — Вып. 3. — С.14–17.

FORMATION OF A CONTINGENT OF CHILDREN'S POPULATION AT DISPENSARY OBSERVATION IN THE REPUBLIC OF BELARUS

T.N. Glinskaya¹, M.V. Schaveleva²

¹Republican Scientific and Practical Center for Transfusiology and Medical Biotechnologies, ²Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk, Republic of Belarus

Summary. The analysis of morbidity in dynamics of children's population being at dispensary observation demonstrated that within 2009–2014, respiratory, digestive diseases and congenital anomalies remained to be the most significant causes from medical and social point of view. For the first two causes, there is a tendency to decreased morbidity rate among children's population being at dispensary observation.

As for congenital anomalies, the dynamics is unfavorable (25, 8% increase is observed).

Key words: morbidity, dispensary observation, children's population.

СОДЕРЖАНИЕ ОСНОВНЫХ РЕГУЛЯТОРОВ ОСТЕОГЕНЕЗА У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С НАРУШЕНИЕМ ФОРМИРОВАНИЯ ТАЗОБЕДРЕННЫХ СУСТАВОВ

Гнедько Т.В., Берестень С.А., Рожко Ю.В., Капура Н.Г, Мезян С.М.
Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Проанализировано содержание основных регуляторов остеогенеза в сыворотке крови недоношенных детей (кальций ионизированный, кальцийрегулирующий гормон (паратиреоидный гормон), кальцитонин и маркеры костеобразования (щелочная фосфатаза и остеокальцин)). Установлено, что у недоношенных детей с нарушением формирования тазобедренных суставов концентрация ионизированного кальция и щелочной фосфатаза определялась ниже референтных величин в сочетании с более низкими показателями остеокальцина и повышенными уровнями паратиреоидного гормона и кальцитонина. Установлена сильная прямая ($r=0,82$) корреляционная связь между содержанием остеокальцина и кальция ионизированного, а также между содержанием кальцитонина и щелочной фосфатазой ($r=0,83$).

Ключевые слова: недоношенные новорожденные, тазобедренные суставы, углы α и β , кальцийрегулирующий гормон, кальцитонин, щелочная фосфатаза, остеокальцин.

Введение. В основе значительной части нарушения развития костно-суставного аппарата лежат нарушения его формирования в период эмбриогенеза. В ряде заболеваний тазобедренного сустава, которые выявляются у новорожденных и детей раннего возраста, лежит единый механизм нарушения эмбриогенеза в период закладки костно-мышечной системы, который в процессе роста и формирования опорно-двигательных структур тазобедренного сустава приводит к развитию врожденного дефекта [1–3].

Одним из распространенных и трудно диагностируемых в неонатальном периоде ортопедических заболеваний является дисплазия тазобедренных суставов (ДТБС), которая сопровождается нарушением их формирования различной степени тяжести. Данная проблема остается актуальной не только в неонатальном периоде, но и для всех последующих возрастных периодов жизни ребенка. При поздней диагностике и неадекватном лечении отмечаются нарушения функции опоры и движения конечности, изменения положения таза, искривление позвоночника, развитие деформирующего остеоартроза и коксартроза — тяжелых прогрессирующих заболеваний, занимающих значительный удельный вес в структуре инвалидности [1–3]. Выявление нарушений формирования тазобедренных суставов у новорожденных различного гестационного возраста и у детей раннего возраста является одной из актуальных задач клинической медицины. Информацию о патогенезе заболеваний скелета и о скорости ремоделирования дают определение содержания в сыворотке крови уровня кальцитропных гормонов (паратиреоидный гормон, кальцитонин), метаболитов витамина D (кальцидиол, кальцитриол) наряду с определением содержания витамин-D переносящего белка, а также ряда других биохимических маркеров, таких как остеокальцин, остеопротегерин, sRANKL — растворимый лиганд RANK (receptor activator of nuclear factor- κ B), C-концевые телопептиды коллагена I типа. Следует отметить, что диагностическая и прогностическая значимость большинства маркеров остеогенеза определялась до настоящего времени только у взрослых пациентов и детей старшего возраста [4].

Материалы и методы. Проведено комплексное обследование 60 недоношенных новорожденных с нарушением формирования тазобедренных суставов с проведением ультразвукового исследования тазобедренных суставов, исследован комплекс биохимических показателей, включающих кальций ионизированный, кальцийрегулирующий гормон (паратиреоидный гормон), кальцитонин и маркеры костеобразования (щелочная фосфатаза и остеокальцин) у 68 детей. Ультразвуковое исследование тазобедренных суставов проводилось с использованием аппарата «HDI — 4000, Philips» (США). Определение биохимических показателей крови проводили турбидиметрическим методом на аппарате «Hitachi-911» (Германия-Япония) наборами фирмы «Spinreact» и др.

Результаты обследования внесены в созданную компьютерную базу данных и обработаны при помощи программного обеспечения Windows, Excel. Статистическую обработку материала выполнили с использованием статистической программы «Statistika 6» («StatSoft» США). 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 как медиана (Me) 25 и 75 перцентиль, что характеризует среднее развитие признака в группе.

Результаты и их обсуждение. Под наблюдением находилось 60 недоношенных новорожденных детей, которые родились в сроке гестации $34,72 \pm 2,30$ недель беременности. Масса тела при рождении составила $2246,67 \pm 455,11$ г, длина тела — $45,32 \pm 3,21$ см, окружность головы — $31,58 \pm 1,77$ см, окружность груди — $29,42 \pm 2,51$ см.

Большинство (60,0%) детей родилось в срок гестации 37–36 недель беременности. В 35–32 недель беременности родилось 25 (41,7%) младенцев, в 32–29 недель — 4 (6,7%) ребенка и в срок менее 28 недель беременности родилось 3 (5,0%) детей.

От первой беременности родилось 28 (46,7%) детей, от второй — каждый третий (33,3%) младенец и от третьей и более — каждый пятый (20,0%) ребенок. Первые роды были в большинстве (80,0%) случаев, вторые — у 7 (11,7%) женщин и третьи и более — у 5 (8,3%) женщины. Путем естественного родоразрешения родилось 22 (36,7%) младенца и 38 (63,3%) новорожденных — путем абдоминального родоразрешения (экстренное кесарево сечение регистрировалось в 50,0% случаев и у 13,3% — плановое). В головном предлежании находилось 77,3% младенцев, в тазовом — 13,6% и в ягодичном — 9,1% новорожденных. Мальчиков было 27 (45,0%), девочек — 33 (55,0%).

Масса тела при рождении обследованных детей составила $2246,067 \pm 455,11$ г, длина тела — $45,32 \pm 3,21$ см, окружность головы — $31,58 \pm 1,77$ см, окружность груди $29,42 \pm 2,51$ см.

Оценка по шкале Апгар на первой минуте жизни составила $7,60 \pm 0,82$ (5–8) баллов, на пятой минуте — $8,09 \pm 0,29$ (8–9) баллов.

После проведенного комплексного обследования и лечения все дети были выписаны домой в удовлетворительном состоянии с рекомендациями по дальнейшему наблюдению.

Степень зрелости тазобедренных суставов оценивали согласно ультразвуковой классификации Graf R, 1989 г. Всем обследованным детям на $37,20 \pm 1,54$ неделе постконцептуального возраста или $260,44 \pm 10,66$ сутки жизни при стабилизации состояния проводилось ультразвуковое исследование тазобедренных суставов.

При оценке правого тазобедренного сустава угол α у обследованных младенцев составил $59,61 \pm 0,74^\circ$, что не соответствовало референтной величине ($\alpha > 60^\circ$). Угол β ($55,72 \pm 0,92^\circ$) был выше нормативного показателя ($\beta < 55^\circ$). Угол α левого тазобедренного сустава составил $59,54 \pm 0,75^\circ$ и был ниже референтного значения, а угол β ($55,48 \pm 0,98^\circ$) выше нормативного показателя.

На основании клинического осмотра и ультразвукового исследования незрелые тазобедренные суставы регистрировались у 31 (52%) младенцев, зрелые тазобедренные суставы — у 15 (25%) детей и у 14 (28%) младенцев недифференцированные тазобедренные суставы.

Определен комплекс биохимических показателей, включающих кальций ионизированный, кальцийрегулирующий гормон (паратиреоидный гормон), кальцитонин и маркеры костеобразования (щелочная фосфатаза и остеокальцин) у недоношенных новорожденных. Как показано в таблице 1, концентрация ионизированного кальция у обследованных детей находилась ниже референтной

величины (1,1–1,35 ммоль/л) [5]. Щелочная фосфатаза составила 237,67±108,102 МЕ/л, что ниже нормативного показателя (424,73±88,7 МЕ/л) [5]. Отмечалось снижение показателей остеокальцина и увеличение кальцитонина и паратиреоидного гормона [6].

Таблица 1 — Показатели кальция ионизированного, паратиреоидного гормона, кальцитонина, щелочной фосфатазы и остеокальцина у детей с нарушением формирования тазобедренных суставов, М±SD

Показатели	Обследованная группа (n-60)
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,07±0,14
Паратиреоидный гормон, пг/мл	36,50±22,61
Щелочная фосфатаза, (МЕ/л)	237,67±108,102
Кальцитонин, пг/мл	16,37±14,62
Остеокальцин, нг/мл	36,29±19,17

Полученные нами показатели подтверждаются литературными данными о том, что в ответ на гипокальциемию у новорожденных наблюдается гиперфункция паращитовидных желез, что проявляется повышением паратиреоидного гормона и нарушением минерализации костной ткани. Высокий уровень паратиреоидного гормона в организме, в свою очередь, оказывает ингибирующее действие на активность остеобластов, продуцирующих остеокальцин (неколлагеновый кальцийсвязывающий белок) — показатель формирования кости и приводит к снижению содержания последнего в крови детей [7].

Изучена корреляционная связь между содержанием остеокальцина и сроком гестации, кальцием ионизированным, щелочной фосфатазой, кальцитонином, паратиреоидным гормоном, а также кальцитонином и кальцием ионизированным. Корреляционные связи оценивали согласно данным Реброва О.Ю., где слабая корреляционная связь $r \leq 0,25$, умеренная — $0,25 < r < 0,75$ и сильная — $r \geq 0,75$ [8].

Отмечалась сильная прямая ($r=0,82$) корреляционная связь между содержанием остеокальцина и кальция ионизированного. Доля вариабельности одного признака, зависящего от вариабельности второго признака, составила 67%.

Умеренная прямая ($r=0,30$) корреляционная связь отмечалась между содержанием остеокальцина и щелочной фосфатазой, умеренная прямая ($r=0,28$) корреляционная связь — между содержанием остеокальцина и кальцитонина, умеренная прямая ($r=0,36$) корреляционная связь — между содержанием кальцитонина и кальция ионизированного.

Было проанализировано количество кальция и фосфора, которое обследованные младенцы получали фактически, а также рассчитана потребность данных микроэлементов для младенцев данной группы, что представлено в таблице 2.

Таблица 2 — Потребность и фактическое потребление кальция, фосфора в динамике наблюдения, $M \pm SD$

Показатели	Обследованная группа (n=60)		
	6 сутки	9 сутки	15 сутки
Масса тела, г	2214,55±393,80	2268,22±402,12	2411,54±431,13
Объем получаемой смеси, мл	227,51±86,15 $P_{2-3} < 0,05$	330,42±96,79 $P_{3-4} < 0,05$	417,63±109,05
Потребность в кальции, мг/кг	398,62±70,88	408,28±72,38	434,08±77,60
в фосфоре, мг/кг	143,95±25,60	147,43±26,14	156,75±28,02
соотношение кальция и фосфора	2,77	2,77	2,77
Фактическое употребление кальция, мг/кг	228,34±84,71 $P_{2-3} < 0,05$	323,57±97,80 $P_{3-4} < 0,05$	405,08±106,51
фосфора, мг/кг	115,90±40,91 $P_{2-3} < 0,05$	164,52±48,51 $P_{3-4} < 0,05$	206,96±52,50
соотношение кальция и фосфора	1,95±0,10	1,96±0,09	1,95±0,09

Отмечалось достоверное увеличение потребления смеси к 9 и 15 суткам жизни ($p < 0,05$), а также фактическое употребление кальция и фосфора к 15 суткам жизни ($p < 0,05$). На 6 и 9 сутки жизни потребность в кальции была достоверно меньше по сравнению с его фактическим потреблением ($p < 0,001$). Обследованные младенцы к 15 суткам жизни полностью удовлетворяли потребность в кальции. Отмечалось достоверное уменьшение фактического потребления фосфора по сравнению с его потребностью к 9 и 15 суткам жизни ($p < 0,001$).

Обследованные младенцы к 15 суткам жизни полностью удовлетворяли потребность в фосфоре.

Таким образом, большинство обследованных недоношенных младенцев с нарушением формирования тазобедренных суставов родились от первой беременности и первых родов путем абдоминального родоразрешения. Незрелые тазобедренные суставы регистрировались у каждого второго (52%) младенца, зрелые — у каждого четвертого (25%). Концентрация ионизированного кальция и щелочной фосфатазы у обследованных детей находилась ниже границы референтной величины. Отмечалось снижение показателей остеокальцина и увеличение паратиреоидного гормона и кальцитонина. Отмечалась сильная прямая ($r=0,82$) корреляционная связь между содержанием остеокальцина и кальция ионизированного.

Литература

1. Щеплягина, Л.А. Снижение минеральной плотности кости у детей: взгляд педиатра / Л.А.Щеплягина, Т.Ю.Моисеева // Лечащий врач. — 2002. — № 9. — С. 26–30.
2. Щеплягина, Л.А. и др. Минерализация костной ткани у детей / Л.А.Щеплягина, Т.Ю.Моисеева // Рос. педиатрический журнал. — 2003. — № 3. — С. 16–22.
3. Щеплягина, Л.А. Проблемы остеопороза в педиатрии: возможности профилактики / Л.А.Щеплягина, Т.Ю.Моисеева // Русский медицинский журнал. — 2003. — т.11. — № 27 (199). — С. 1554–1556.

4. Ожегов, А.М. Особенности минерального обмена и костного метаболизма у новорожденных детей с пренатальной гипотрофией / А.М. Ожегов, Д.Н. Королева, И.Н. Петрова // Вопросы практической педиатрии. — 2009. — т 4. — № 3. — С. 23–26.
5. Аврунин, А.С. Формирование и перестройка минерального матрикса костной ткани / А.С. Аврунин, Н.В. Корнилов, И.Д. Иоффе, Н.Н. Корнилов // Остеопороз и остеопатии. — 2000. — № 3. — С. 6–9.
6. Моисеева, Т.Ю. Особенности минерализации костной ткани растущего организма / Т.Ю.Моисеева — Дисс. докт мед. наук. — Москва. — с.500.
7. Кулаков, В.И. Безопасное материнство / В.И. Кулаков, В.Н. Серов, Ю.И. Барашнев. — М: Триада-Х. — 1998. — С.531.
8. Ребров, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Ребров. — М. — 2002. — С. 185–186.

CONTENTS BASIC CONTROLS OSTEOGENESIS IN PRETERM INFANTS WITH IMPAIRED FORMATION OF THE HIP JOINT

T.V. Gnedko, S.A. Beresten, Y.V. Rozhko, N.G. Kapoor, S.M. Mezyaev
National Scientific and Practical Centre «Mother and Child», Minsk, Republic of Belarus

Summary. A content analysis of key regulators of bone formation in the blood serum of premature infants (ionized calcium, calcium-stimulating hormone (parathyroid hormone), calcitonin and markers of bone formation (alkaline phosphatase and osteocalcin)). It was found that preterm children with the formation of the hip joint concentration of ionized calcium and alkaline phosphatase was determined below the reference values, combined with lower osteocalcin and elevated levels of parathyroid hormone and calcitonin. A strong direct ($r = 0.82$) correlation between the content of ionized calcium and osteocalcin, as well as between calcitonin and alkaline phosphatase ($r = 0,83$).

НЕОНАТАЛЬНОЕ ЗДОРОВЬЕ МЛАДЕНЦЕВ, РОЖДЕННЫХ ПОСЛЕ ВНУТРИУТРОБНОЙ ГЕМОТРАНСФУЗИИ

Гнедько Т.В., Курлович И.В., Белуга М.В., Берестень С.А.
Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Перинатальными факторами риска развития гемолитической болезни, обусловленной изоиммунизацией, у младенцев, рожденных после внутриутробной гемотрансфузии, было наличие в анамнезе матерей репродуктивных потерь в виде неразвивающейся беременности, самопроизвольного и медицинского аборта, угрозы прерывания беременности. Большинство младенцев родилось от третьей и более беременности, вторых родов, путем планового абдоминального родоразрешения. Основным заболеванием у детей, рожденных после внутриутробной гемотрансфузии, была гемолитическая болезнь новорожденных по резус-фактору, анемично-желтушная форма средней степени тяжести. Уровень общего билирубина в сыворотке крови у обследованных детей достоверно увеличивался

с 1-х суток жизни до максимальной концентрации на 4 сутки жизни с последующим снижением на фоне проведенного лечения с 6-х суток жизни.

Ключевые слова: новорожденные, гемолитическая болезнь, внутриутробная гемотрансфузия.

Введение. Оценка состояния здоровья новорожденных после внутриутробных вмешательств относится к малоизученным проблемам перинатологии и педиатрии.

Современным методом лечения тяжелых форм изоиммунизации плода является проведение внутриутробных гемотрансфузий, что способствует не только сохранению беременности, но и рождению живого ребенка. Вместе с тем, мало изучены репродуктивные исходы при антенатальных вмешательствах, а также здоровье рожденных детей. Отсутствуют клинические протоколы диагностики и лечения пациентов, перенесших внутриутробные операции.

Целью исследования была оценка состояния здоровья новорожденных после внутриутробной гемотрансфузии для совершенствования медицинской помощи.

Материалы и методы. Проведено комплексное обследование 8 новорожденных детей, рожденных после внутриутробной гемотрансфузии в ГУ РНПЦ «Мать и дитя». При обследовании новорожденных детей использовались клинический, лабораторный и инструментальный методы исследования. Также проведен анализ анамнестических данных матерей обследованной группы детей.

Клинический метод включал: особенности материнского анамнеза — возраст, количество и исходы предыдущих беременностей, наличие хронических гинекологических заболеваний, экстрагенитальная патология; особенности течения данной беременности — наличие гестоза, угрозы прерывания, истмиоцервикальной недостаточности и методов ее коррекции, острых заболеваний; особенности течения родов — срочные или преждевременные, самопроизвольные или оперативные, наличие осложнений, характер околоплодных вод; особенности течения раннего неонатального периода у детей — оценка по шкале Апгар при рождении, данные антропометрии, показатели соматического и неврологического статуса, структура заболеваемости.

Инструментальный метод исследования включал ультразвуковое исследование головного мозга с использованием аппарата «HDI — 4000, Philips» (США) и конвексным датчиком частотой 2–5 МГц; мониторинг артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), асцирования крови кислородом (SaO_2) проводилось при помощи аппарата Mindray PM-9000; эхокардиографическое исследование проводилось на ультразвуковой системе экспертного класса Aplio Artida, Toshiba Medical Systems Corporation, (Япония), в М-, В-, доплеровском режимах и в режиме доплеровской визуализации тканей.

Лабораторный метод исследования включал определение гематологических показателей периферической крови новорожденных детей с подсчетом лейкоцитарной формулы на автоматическом гематологическом анализаторе «Pentra -60, ABX» (Франция); определение биохимических показателей крови турбидиметрическим методом на аппарате «Hitachi-911» (Германия-Япония); исследование кислотно-основного состояния крови с определением кислотности среды (рН), парциального давления углекислого газа (pCO_2), парциального давления кислорода (pO_2), дефицита буферных оснований (BE), насыщения крови кислородом (SaO_2), метгемоглобина и лактата на аппарате ABL 835 (Radiometer, Дания).

Статистическую обработку материала выполнили с использованием статистической программы «Statistika 6» («StatSoft») США). 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 как медиана (Me) 25 и 75 перцентиль, что характеризует скорее развитие признака в группе.

Результаты и их обсуждение. Проведена оценка результатов комплексного обследования 8 младенцев, рожденных после внутриутробной гемотрансфузии в ГУ РНПЦ «Мать и дитя». Средний гестационный возраст обследованных младенцев составил $260,50 \pm 2,75$ дня или $37,19 \pm 0,37$ недель гестации. Масса тела при рождении была $2390,0 \pm 486,46$ г, длина — $49,50 \pm 2,88$ см, окружность головы — $33,25 \pm 2,05$ см, окружность груди — $32,00 \pm 2,00$ см. Из них мальчиков было 2 и девочек — 6. В сроке гестации 37 недель беременности родилось 7 младенцев, 1 ребенок — в сроке 38 недель беременности.

Дети обследованной группы после рождения из родильного отделения были переведены в специализированные отделения для новорожденных детей. В отделении анестезиологии, реанимации с палатами для новорожденных детей было переведено 6 младенцев, где они находились $2,33 \pm 1,86$ дня. Средняя продолжительность стационарного лечения в специализированных отделениях для новорожденных ГУ РНПЦ «Мать и дитя» составила $19,00 \pm 5,29$ суток. Все младенцы обследованной группы были выписаны домой.

Анализ акушерско-гинекологического анамнеза у матерей обследованной группы детей позволил установить, что большинство младенцев (5) родилось от третьей беременности, от второй беременности — 3 детей. Возраст матерей колебался от 27 до 36 лет и в среднем составил $31,38 \pm 2,72$ лет. Большинство детей (5) родилось от вторых родов, от первых родов — 1 младенец и от вторых — 2 детей. Большинство младенцев (5) родились при абдоминальном родоразрешении женщин в плановом порядке. У матерей обследованной группы среди экстрагенитальной патологии эндокринные заболевания и болезни органов зрения отмечалась у 3 женщин, соответственно. В единичных случаях регистрировались заболевания желудочно-кишечного тракта, системные заболевания, носительство цитомегаловирусной и герпетической инфекций. Среди гинекологической патологии в единичных случаях диагностировались эрозия шейки матки, хронический аднексит. Факторами отягощенного акушерского анамнеза у матерей обследованных детей являлись медицинский аборт, неразвивающаяся беременность и самопроизвольный аборт, которые регистрировались у 3 женщин, соответственно. У 1 женщины отмечалась неразвивающаяся беременность.

Среди осложнений течения беременности угроза прерывания регистрировалась у 3 матерей, анемия — у 2 женщин, кольпит, гестоз, многоводие — единичных случаях, соответственно.

В связи с резус-сенсбилизацией плода отмечались высокие титры антител во втором триместре беременности ($Me=1:160$ ($1:112-1:208$)), в третьем триместре беременности титр составил $Me=1:64$ ($1:64-1:128$). Внутриутробная гемотрансфузия плоду проводилась однократно у двоих беременных, двукратно —

у одной, трехкратно — у троих, четырехкратно — у одной и девятикратно — у одной женщины.

В единичных случаях регистрировались желтые и зеленые околоплодные воды, в 6 случаях — светлые воды.

С целью установления особенностей течения неонатального периода нами была изучена структура заболеваний и патологических симптомов, проведена клиническая оценка состояния здоровья обследованных детей, динамика изменения неврологического статуса, состояния сердечно-сосудистой системы, органов чувств.

Состояние всех обследованных новорожденных в период наблюдения и обследования оценивалось как среднетяжелое, обусловленное наличием анемического синдрома и повышенного уровня общего билирубина в пуповинной крови. Оценка по шкале Апгар на первой минуте жизни у детей составила $Me=8$ (7–8) баллов, к 5 минуте жизни $Me=8$ (8–8) баллов. Группа крови 0 (I) регистрировалась 6 младенцев, А (II) и В (III) — по одному ребенку, соответственно. Отрицательный резус-фактор (Rh-) диагностировался у 7 младенцев и у одного ребенка — положительный (Rh+).

У всех обследованных детей регистрировались клинические проявления желтухи. Иктеричность кожных покровов появлялась к концу первых суток жизни, длительность желтухи составила $Me=6,0$ (5,5–11,0) суток. Максимальный уровень общего билирубина был $Me=168,5$ (129,5–197,4) мкмоль/л на $Me=3,0$ (2,5–4,0) сутки жизни. Отечный синдром регистрировался у 1 младенца на 3 сутки.

В течение первых часов жизни обследованным детям с целью обеспечения адекватного венозного доступа, проведения кардиотонической терапии, достаточной волеической нагрузки использовался пупочный катетер. Длительность стояния пупочного катетера составляла $Me=3,0$ (2,2–3,0) суток.

Все обследованные дети получали инфузионную терапию $Me=7,0$ (5,7–7,7) суток. Максимальная убыль массы тела составила $Me=101,0$ (84,5–170,0) г или $Me=3,9$ (3,3–5,9)% и отмечалась на $Me=4,0$ (3,0–4,0) сутки жизни.

Основным заболеванием у всех детей обследованной группы была гемолитическая болезнь новорожденных по резус-фактору. Анемичная и желтушная форма отмечались у 6 младенцев.

Среди осложнений церебральная ишемия регистрировалась у 7 детей, синдром эндогенной интоксикации — у 5 младенцев, гипертонзионный синдром и синдром общемозговых нарушений, врожденная пневмония — у 2 младенцев, соответственно. Врожденный порок сердца (дефект межпредсердной перегородки) регистрировался у 2 новорожденных. Маловесными к сроку гестации было 2 детей.

Относительная стабилизация состояния наблюдалась у обследованных младенцев после проведения первичной реанимации и комплекса интенсивной терапии. Дальнейшее лечение новорожденные получали в условиях педиатрических отделений.

С целью коррекции анемического синдрома заменное переливание крови в первые сутки жизни проводилось 2 детям (свежезамороженная плазма в общем количестве $Me=215,0$ (207,0–222,5) мл и эритроцитарная масса $Me=430,0$ (415,0–445,0)). Двоим детям была перелита эритроцитарная масса в количестве $Me=70,0$ (65,0–75,0) мл однократно.

Октагам (5% раствор) в дозе Me=40 (40–40) мл вводился 6 младенцам в среднем Me=2,0 (1,2–2,7) раза в течение 3 суток, общей дозой Me=60,0 (40,0–95,0) мл данного препарата.

Таким образом, основным заболеванием у обследованной группы детей, рожденных после внутриутробной гемотрансфузии, была гемолитическая болезнь новорожденных по резус-фактору, анемично-желтушная форма средней степени тяжести. У 4 обследованных младенцев отмечалась анемия новорожденного средней степени тяжести, корригированная введением эритроцитарной массы. В течение первых 2-х часов жизни состояние ухудшалось за счет нарастания дыхательной недостаточности. После проведения комплекса интенсивной терапии стабилизация состояния наблюдалась у всех младенцев.

Всем обследованным детям, рожденным после внутриутробной гемотрансфузии, было проведено лабораторное обследование, включающее определение гематологических показателей периферической крови, биохимических констант и кислотно-основного состояния крови при рождении.

Гематологические показатели периферической крови определялись при рождении, на Me=5 (3–6) и Me=13 (11–14) сутки жизни и представлены в таблице 1. Отмечалось достоверное снижение гемоглобина и гематокрита, сегментоядерных нейтрофилов и увеличение тромбоцитов в динамике обследованного периода.

Таблица 1 — Гематологические показатели периферической крови у детей, рожденных после внутриутробной гемотрансфузии, в динамике анализируемого периода, M±SD

Показатели	При рождении	5–7 сутки жизни	10–15 сутки жизни	p
Эритроциты ($\times 10^{12}/л$)	5,64±1,30	5,33±0,85	4,62±1,01	
Гемоглобин (г/л)	172,14±24,55	160,71±22,73	140,38±27,45	P ₄₋₂ <0,05
Гематокрит (%)	50,94±8,09	46,06±6,76	39,66±8,25	P ₄₋₂ <0,05
Лейкоциты ($\times 10^9/л$)	17,81±7,82	12,63±4,16	12,43±2,45	
Палочкоядерные нейтрофилы (%)	8,00±5,59	4,57±3,74	3,13±2,23	
абс ($\times 10^9/л$)	1,78±1,73	0,57±0,48	0,42±0,37	
Сегментоядерные нейтрофилы (%)	37,67±13,59	49,86±16,45	21,25±5,95	P ₄₋₂ <0,05
абс ($\times 10^9/л$)	7,32±3,02	6,41±3,39	2,64±0,88	P ₄₋₂ <0,01
Лимфоциты (%)	41,83±18,57	32,71±16,20	59,13±8,810	
абс ($\times 10^9/л$)	7,35±2,34	4,19±3,10	7,28±1,35	
Моноциты (%)	6,17±4,79	7,00±6,22	10,3842,97	
абс ($\times 10^9/л$)	1,46±1,63	0,86±0,73	1,26±0,28	
Эозинофилы (%)	4,1721,94	5,86±4,81	6,38±5,73	
абс ($\times 10^9/л$)	0,81±0,58	0,60±0,26	0,84±0,85	
Тромбоциты ($\times 10^9/л$)	262,29±90,67	255,43±175,24	437,71±128,56	P ₄₋₂ <0,05
Ретикулоциты (‰)	10,00±8,49	4,00	11,50±0,71	
MCV (мм ³)	96,15±11,89	87,14±7,99	85,70±5,92	
MCH (пг)	31,75±3,17	29,96±2,69	30,94±2,88	

В биохимическом анализе крови у детей, рожденных после внутриутробной гемотрансфузии, определяли общий белок, общий билирубин, мочевину, креатинин, аланинаминотрансферазу (АЛТ), аспартатаминотрансферазу (АСТ), лактатдегидрогеназу (ЛДГ), калий, натрий, кальций ионизированный, С-реактивный белок при рождении, на 1 и Ме=5 (4–5) сутки жизни. Достоверных различий между показателями не регистрировалось, что показано в таблице 2.

Таблица 2 — Биохимические показатели крови у детей, рожденных после внутриутробной гемотрансфузии, в динамике анализируемого периода, М±SD

Показатели	При рождении	1 сутки жизни	5–7 сутки жизни	P
Общий белок (г/л)	52,38±6,21	53,00±4,36	54,75±9,84	
Глюкоза (ммоль/л)	3,36±1,44	4,25±0,21	3,70±0,28	
Общий билирубин (мкмоль/л)	88,66±51,46	104,17±42,67	182,38±95,27	P ₁₋₂ <0,05 P ₄₋₃ <0,05
Мочевина (ммоль/л)	3,45±0,90	3,10±0,17	3,28±2,79	
Креатинин (мкмоль/л)	56,00±3,613	62,00±30,81	40,00±14,80	
АЛТ (МЕ/л)	10,33±4,93	13,00±9,542	13,33±8,08	
АСТ (МЕ/л)	31,00±6,56	40,67±10,69	24,00±4,361	
ЛДГ (МЕ/л)	818,67±101,67	1195,0±48,08	670,50±106,77	
Калий (ммоль/л)	4,53±0,35	4,68±0,43	4,27±0,64	
Натрий (ммоль/л)	136,67±11,37	137,50±2,08	142,00±1,00	
Кальций ион.(ммоль/л)	1,16±0,13	1,16±0,12	1,14±0,11	
С-реактивный белок (г/л)	1,10±0,14	0,35±0,35	–	

У детей, рожденных после внутриутробной гемотрансфузии, было проанализировано содержание общего билирубина в сыворотке крови на протяжении первых суток жизни с расчетом почасового прироста общего билирубина. Общий билирубин в первые сутки жизни ребенка регистрировался от 41 мкмоль/л до 215,8 мкмоль/л — Ме=95,10 (75,13–135,30) мкмоль/л. Почасовой прирост общего билирубина в первые сутки жизни составил Ме=3,26 (1,77–5,97) мкмоль/л в час.

На 2–ые сутки жизни общий билирубин был Ме=132,20 (2102,25–162,80) мкмоль/л, на 3–и сутки жизни — Ме=168,50 (158,15–232,35) мкмоль/л, на 4–ые сутки жизни общий билирубин был максимальным и достоверно увеличивался по сравнению с 1–ми сутками жизни (p<0,05, Ме=199,80 (198,60–205,53) мкмоль/л). Снижение уровня общего билирубина отмечалось с 6-х суток жизни, но он оставался достоверно более высоким (p<0,05, Ме=169,30 (140,13–193,60) мкмоль/л) по сравнению с 1–ми сутками жизни. К 8–м суткам жизни общий билирубин составил Ме=116,80 (108,40–118,70) мкмоль/л.

Инструментальное исследование включало (нейросонографическое и эхокардиографическое обследование). Нейросонографическое исследование структур головного мозга проводилось на Ме=6,5 (4,20–8,0) сутки жизни. Незрелость структур головного мозга диагностировалась у 7 детей, перивентрикулярный отек — у 5 младенцев. Субпиндимальная псевдокиста наблюдалась у 2 детей. Перивентрикулярное кровоизлияние регистрировалось у 1 младенца. Перед выпиской из стационара на Ме=16,0 (10,5–20,0) сутки перивентрикулярный отек диагностировался у 2 младенцев. Незрелость структур головного мозга, субпиндимальная псевдокиста, перивентрикулярное кровоизлияние, внутричерепная гипертензия регистрировались в единичных случаях, соответственно.

Эхокардиографическое обследование проводилось на $Me=11,0$ (9,0–12,0) сутки жизни. При проведении ЭхоКГ у 4 младенцев диагностировалась дополнительная хорда левого желудочка, у 3 детей — открытое овальное окно. Врожденный порок сердца (дефект межпредсердной перегородки) отмечался у 2 детей и у 1 ребенка — стеноз устья легочной артерии.

Выводы. Перинатальными факторами риска развития гемолитической болезни, обусловленной изоиммунизацией, у младенцев, рожденных после внутриутробной гемотрансфузии, было наличие в анамнезе матерей репродуктивных потерь в виде неразвивающейся беременности, самопроизвольного и медицинского аборта, угрозы прерывания беременности. Большинство обследованных младенцев родилось от третьей и более беременности, вторых родов, путем планового абдоминального родоразрешения. Состояние при рождении у детей было средней тяжести и в динамике первых 2-х часов жизни ухудшалось за счет нарастания дыхательной недостаточности. Основным заболеванием у детей, рожденных после внутриутробной гемотрансфузии, была гемолитическая болезнь новорожденных по резус-фактору, анемично-желтушная форма средней степени тяжести.

При нейросонографическом обследовании младенцев, рожденных после внутриутробной гемотрансфузии, диагностировались незрелость структур головного мозга, субэпиндимальная псевдокиста, перивентрикулярное кровоизлияние, внутричерепная гипертензия и перивентрикулярный отек в единичных случаях; при эхокардиографическом обследовании — врожденный порок сердца (дефект межпредсердной перегородки) у 2 детей и у 1 ребенка — стеноз устья легочной артерии.

При определении гематологических показателей периферической крови отмечалось достоверное снижение гемоглобина и гематокрита, сегментоядерных нейтрофилов и увеличение тромбоцитов в динамике обследованного периода. Уровень общего билирубина в сыворотке крови у обследованных детей достоверно увеличивался с 1-х суток жизни до максимальной концентрации на 4 сутки жизни с последующим снижением на фоне проведенного лечения с 6-х суток жизни.

NEONATAL HEALTH OF INFANTS BORN AFTER INTRAUTERINE TRANSFUSION

T.V. Gnedko, I.V. Kurlovich, M.V. Beluga, S.A. Beresten

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

Summary. Perinatal risk factors for hemolytic disease due to isoimmunization, in infants born after intrauterine transfusion was a history of maternal reproductive losses in a developing pregnancy, spontaneous and induced abortion, threatened abortion. Most babies born from a third or more pregnancy, second delivery by planned abdominal delivery. The main disease in children born after intrauterine transfusion was hemolytic disease of the newborn for the Rh factor, anemic, icteric form of moderate severity. The level of bilirubin in the blood serum of the examined children was significantly increased from the first days of life up to a maximum concentration of 4 days of life with a consequent reduction in the background of the treatment with the 6 th day of life.

ОЦЕНКА ТАЗОБЕДРЕННЫХ СУСТАВОВ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

Гнедько Т.В., Улезко Е.А., Берестень С.А., Дубровская И.И.

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

Резюме. Проведена сравнительная характеристика углов тазобедренных суставов, разработаны центильные таблицы для новорожденных с нарушением формирования тазобедренных суставов в зависимости от гестационного и постконцептуального возраста. Установлено, что наиболее информативным сроком проведения ультразвукового исследования тазобедренных суставов у новорожденных является постконцептуальный возраст соответствующий 36 неделям либо гестационный возраст равный 35 неделям.

Ключевые слова: новорожденные, тазобедренные суставы, углы α и β .

Введение. В основе значительной части нарушения развития костно-суставного аппарата лежат нарушения его формирования в период эмбриогенеза. В ряде заболеваний тазобедренного сустава, которые выявляются у новорожденных и детей раннего возраста, лежит единый механизм нарушения эмбриогенеза в период закладки костно-мышечной системы, который в процессе роста и формирования опорно-двигательных структур тазобедренного сустава приводит к развитию врожденного дефекта [1–3]. Диагноз заболевания костно-суставного аппарата должен основываться на комплексе клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования [4]. Одним из распространенных и трудно диагностируемых в неонатальном периоде ортопедических заболеваний является дисплазия тазобедренных суставов (ДТБС), которая сопровождается нарушением их формирования различной степени тяжести. Данная проблема остается актуальной не только в неонатальном периоде, но и для всех последующих возрастных периодов жизни ребенка. При поздней диагностике и неадекватном лечении отмечаются нарушения функции опоры и движения конечности, изменения положения таза, искривление позвоночника, развитие деформирующего остеоартроза и коксартроза — тяжелых прогрессирующих заболеваний, занимающих значительный удельный вес в структуре инвалидности [5]. Выявление нарушений формирования тазобедренных суставов у новорожденных различного гестационного возраста и у детей раннего возраста является одной из актуальных задач клинической медицины. Литературные источники свидетельствуют о том, что чем раньше произведена достоверная оценка формирования тазобедренных суставов, тем лучше результаты восстановительного лечения [6–8].

Целью нашего исследования являлось проведение сравнительной характеристики углов тазобедренных суставов, разработка центильных таблиц у новорожденных с нарушением формирования тазобедренных суставов в зависимости от гестационного и постконцептуального возраста и установление наиболее информативных сроков проведения ультразвукового исследования тазобедренных суставов.

Материалы и методы. Проведено обследование 100 младенцев с нарушениями формирования тазобедренных суставов. Ультразвуковое исследование тазобедренных суставов проводилось с использованием аппарата «NDI — 4000, Philips» (США). Результаты обследования внесены в созданную

компьютерную базу данных и обработаны при помощи программного обеспечения Windows, Excel. Статистическую обработку материала выполнили с использованием статистической программы «Statistika 6» («StatSoft» США). 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 как медиана (Me) 25 и 75 перцентиль, что характеризует среднее развитие признака в группе.

Результаты и их обсуждение. Обследованные дети были разделены на группы по постконцептуальному возрасту на момент проведения ультразвукового исследования (38, 37, 36, 35, 34 недели) и гестационному возрасту (38, 37, 36, 35, 34 недели).

Двусторонняя незрелость тазобедренных суставов наиболее часто (85%) регистрировалась в 36 недель постконцептуального возраста или в 35 недель гестационного возраста (67%), что представлено на рисунке 1.

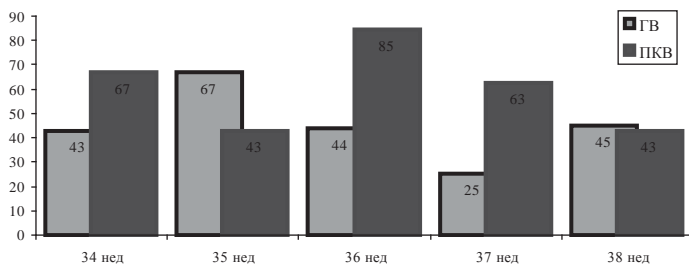


Рисунок 1 — Частота (%) нарушения формирования тазобедренных суставов у новорожденных детей в зависимости от постконцептуального и гестационного возраста

В таблице 1 представлено распределение углов α и β у новорожденных с нарушением формирования тазобедренных суставов в соответствии с постконцептуальным и гестационным возрастaми. Достоверных различий между показателями углов α и β не отмечалось.

Таблица 1 — Распределение углов α и β у новорожденных с нарушением формирования тазобедренных суставов в соответствии с постконцептуальным и гестационным возрастaми, $M \pm SD$

Недели	Возраст	Правый сустав		Левый сустав	
		Угол α°	Угол β°	Угол α°	Угол β°
38	постконцептуальный	56,74 \pm 4,39	58,04 \pm 5,50	59,23 \pm 4,20	54,81 \pm 6,76
	гестационный	56,35 \pm 4,65	58,10 \pm 5,56	59,75 \pm 3,82	53,20 \pm 6,44
37	постконцептуальный	57,63 \pm 4,54	57,25 \pm 6,32	58,31 \pm 4,11	57,13 \pm 5,02
	гестационный	57,0 \pm 5,58	58,25 \pm 6,36	58,25 \pm 5,18	56,38 \pm 8,58

Недели	Возраст	Правый сустав		Левый сустав	
		Угол α°	Угол β°	Угол α°	Угол β°
36	постконцептуальный	55,69±2,59	60,15±4,06	59,92±4,27	58,38±6,99
	гестационный	56,56±4,44	59,13±6,21	59,75±4,01	56,0±5,51
35	постконцептуальный	56,0±3,16	58,86±3,18	58,14±4,38	56,86±6,67
	гестационный	58,13±4,34	56,0±5,68	57,0±2,95	57,27±5,68
34	постконцептуальный	56,60±0,89	57,40±2,19	59,60±5,32	56,0±4,90
	гестационный	56,58±2,57	58,25±4,47	60,42±4,60	54,25±8,59

На основании полученных данных углов α и β правого и левого тазобедренных суставов были разработаны центильные таблицы, которые представлены в таблицах 2–5.

Таблица 2 — Центильное распределение α° угла правого тазобедренного сустава у новорожденных с нарушением формирования тазобедренных суставов по постконцептуальному возрасту

Центили	Постконцептуальный возраст, недели				
	34	35	36	37	38
3	56,00	51,54	52,00	53,00	52,00
10	56,00	52,80	52,20	53,00	52,00
25	56,00	54,50	53,00	53,75	53,50
50	56,00	56,00	56,00	57,00	57,00
75	57,00	57,50	58,00	59,00	58,50
90	57,60	59,20	58,80	64,50	62,00
97	57,88	60,46	59,00	67,00	65,00

Таблица 3 — Центильное распределение α° угла левого тазобедренного сустава у новорожденных с нарушением формирования тазобедренных суставов по постконцептуальному возрасту

Центили	Постконцептуальный возраст, недели				
	34	35	36	37	38
3	54,12	54,00	53,36	52,45	52,00
10	57,20	54,00	54,00	54,50	55,00
25	57,00	54,50	54,00	56,00	56,50
50	58,00	56,00	56,00	57,50	58,00
75	61,00	62,00	58,00	59,00	63,00
90	65,20	63,40	60,60	65,50	65,00
97	67,16	63,82	66,12	66,00	66,62

Таблица 4 — Центильное распределение β° угла правого тазобедренного сустава у новорожденных с нарушением формирования тазобедренных суставов по постконцептуальному возрасту

Центили	Постконцептуальный возраст, недели				
	34	35	36	37	38
3	54,12	54,36	52,88	48,00	50,00
10	57,20	55,20	58,00	48,00	51,60
25	57,00	57,00	59,00	53,00	54,00
50	58,00	59,00	60,00	58,00	58,00
75	58,00	61,00	62,00	62,25	62,00
90	59,20	62,40	64,00	65,00	65,00
97	59,76	62,82	65,92	66,00	67,24

Таблица 5 — Центильное распределение β° угла левого тазобедренного сустава у новорожденных с нарушением формирования тазобедренных суставов по постконцептуальному возрасту

Центили	Постконцептуальный возраст, недели (n-100)				
	34	35	36	37	38
3	50,36	47,36	44,24	47,80	43,38
10	51,20	48,20	51,00	50,50	45,20
25	53,00	53,00	55,00	54,50	50,50
50	57,00	59,00	60,00	59,00	56,00
75	60,50	60,00	63,00	60,25	60,00
90	61,40	62,40	65,40	61,50	62,00
97	61,82	64,92	66,64	63,65	63,62

Для разработки центильных таблиц для α угла были объединены данные улов правого и левого тазобедренных суставов в зависимости от постконцептуального возраста, представленные в таблице 6.

Таблица 6 — Центильное распределение α° угла тазобедренного сустава у новорожденных с нарушением формирования тазобедренных суставов по постконцептуальному возрасту

Центили	Постконцептуальный возраст, недели				
	34	35	36	37	38
3	54,54	52,17	52,00	52,93	52,00
10	55,80	54,00	53,00	53,00	52,00
25	56,00	54,25	54,00	55,75	55,50
50	57,00	56,00	56,00	57,00	58,00
75	58,00	60,25	58,00	59,00	61,00
90	61,70	62,40	59,00	65,90	64,00
97	66,11	63,61	63,00	67,00	66,66

На рисунке 2 представлено центильное распределение α угла тазобедренного сустава у новорожденных с нарушением формирования тазобедренных суставов по постконцептуальному возрасту.

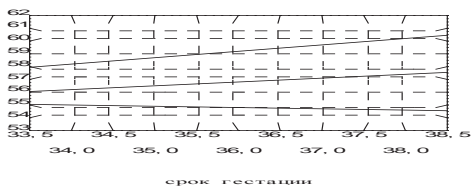


Рисунок 2 — Центильное распределение α° угла тазобедренного сустава у новорожденных с нарушением формирования тазобедренных суставов по постконцептуальному возрасту

Для разработки центильных таблиц для β угла были объединены данные углов правого и левого тазобедренных суставов в зависимости от постконцептуального возраста, представленные в таблице 7.

Таблица 7 — Центильное распределение β° угла тазобедренного сустава у новорожденных с нарушением формирования тазобедренных суставов по постконцептуальному возрасту

Центили	Постконцептуальный возраст, недели				
	34	35	36	37	38
3	51,08	47,78	47,75	47,86	43,34
10	53,60	50,50	52,50	48,20	47,00
25	54,00	56,25	58,00	53,75	53,00
50	57,50	59,00	60,00	59,00	57,00
75	59,50	60,00	62,75	61,00	60,00
90	60,20	62,70	65,00	63,90	62,00
97	61,46	64,83	67,00	66,00	65,00

На рисунке 3 представлено центильное распределение β угла тазобедренного сустава у новорожденных с нарушением формирования тазобедренных суставов по постконцептуальному возрасту.

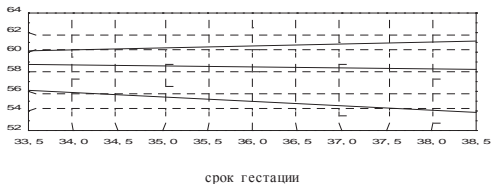


Рисунок 3 — Центильное распределение β° угла тазобедренного сустава у новорожденных с нарушением формирования тазобедренных суставов по постконцептуальному возрасту

Выводы. Таким образом, для проведения ультразвукового скрининга состояния тазобедренных суставов у недоношенных новорожденных оптимальным сроком является постконцептуальный возраст, соответствующий 38 неделям гестации.

Литература

1. Щеплягина, Л.А. Снижение минеральной плотности кости у детей: взгляд педиатра / Л.А. Щеплягина, Т.Ю. Моисеева // Лечащий врач. — 2002. — № 9. — С. 26–30.
2. Щеплягина, Л.А. и др. Минерализация костной ткани у детей / Л.А. Щеплягина, Т.Ю. Моисеева // Рос. педиатрический журнал. — 2003. — № 3. — С. 16–22.
3. Щеплягина, Л. А. Проблемы остеопороза в педиатрии: возможности профилактики / Л.А. Щеплягина, Т.Ю. Моисеева // Русский медицинский журнал. — 2003. — т. 11. — № 27 (199). — С. 1554–1556.
4. Мальцев, С.В. Физиология и патология минерального обмена у детей / С.В. Мальцев // Казанский мед. журн. — 1997. — С. 321–328.
5. Аврунин, А.С. Формирование и перестройка минерального матрикса костной ткани / А.С. Аврунин, Н.В. Корнилов, И.Д. Иоффе, Н.Н. Корнилов // Остеопороз и остеопатии. — 2000. — № 3. — С. 6–9.
6. Зеличёнок, И.Г. Ультразвуковая диагностика дисплазии тазобедренного сустава у детей первого года жизни / И.Г. Зеличёнок // Вестник Санкт-Петербургского университета. — 2008. — С. 162–164.
7. Вельтишев, Ю.Е. Рост ребенка: закономерности, нормальные вариации, соматотип, нарушения и их коррекция / Ю.Е. Вельтишев / Лекции для врачей / Приложение к ж. Российский вестник перин, и педиатрии. Лекции для врачей. — М — 2000. — 79. с. 8.
8. Моисеева, Т.Ю. Особенности минерализации костной ткани растущего организма / Т.Ю. Моисеева — Дисс. докт мед. наук. — Москва. — с. 500.

EVALUATION OF THE HIP JOINT IN PRETERM INFANTS

T.V. Gnedko, E.A. Ulezko, S.A. Beresten, I.I. Dubrovskaya
*National Scientific and Practical Centre «Mother and Child», Minsk ,
 Republic of Belarus*

Summary. The comparative characteristic angles of the hip joints, are designed centile tables for babies in violation of the formation of the hip joint, depending on the gestational and post-conceptual age. It was found that the most informative for a period of ultrasound examination of the hip joints in newborns is appropriate postconceptional age 36 weeks or gestational age of 35 weeks.

ПРОИЗВОДСТВО И ПРИМЕНЕНИЕ НОВЫХ БЕЗОПАСНЫХ КОМПОНЕНТОВ КРОВИ ДЛЯ НОВОРОЖДЕННЫХ

Гольдинберг Б.М., Климович О.В.

Городской центр трансфузиологии учреждения здравоохранения «б-я городская клиническая больница», Минск, Республика Беларусь

Резюме. Описаны новые компоненты крови, минимизирующие риск развития иммунных и инфекционных посттрансфузионных осложнений. Предлагаются новые методические и технологические разработки производства компонентов крови для оказания трансфузиологической помощи новорожденным. Проведен анализ применения новых компонентов крови новорожденным в клинических учреждениях г. Минска в 2014 и 2015 годах.

Ключевые слова: новорожденные, эритроцитсодержащие среды, свежезамороженная плазма, фильтрация, патогенредукция.

Введение. Актуальной проблемой современной трансфузиологии является обеспечение инфекционной безопасности переливаемых компонентов крови. Наиболее востребованы в неонатологии эритроцитсодержащие среды (ЭСС) и свежезамороженная плазма (СЗП).

Эффективность применения в клинической практике ЭСС зависит от функциональной полноценности эритроцитов во время их хранения и максимального освобождения от сопутствующих компонентов крови (лейкоцитов, тромбоцитов, плазмы). У новорожденных из-за незрелости иммунной системы возможна угрожающая жизни цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ) [1]. Современные технологии заготовки и переработки донорской крови на компоненты позволяют удалять сопутствующие компоненты с помощью фильтров или отмывания. Раннее удаление из ЭСС лейкоцитов направлено на предотвращение выхода ЦМВ и цитокинов вследствие распада лейкоцитов в процессе хранения крови [2].

Для снижения патогенной нагрузки в СЗП компанией «Masorhagma» (Франция) разработана технология редукции вирусов в системе «Theraflex» на аппарате «Masotronic», которая позволяет обезопасить пациентов от возможного заражения ВИЧ, гепатитами В и С, ЦМВ, гриппом, герпесом и другими инфекциями, а также позволяет удалить микроагрегаты, лейкоциты, тромбоциты и эритроциты из дозы плазмы [3]. Американской фирмой «Caridian BCT» предложена и внедрена в ряде стран Европы и России система «Mirasol», также обеспечивающая редукцию патогенов в плазме [4].

Цель работы. Обобщение результатов внедрения в клиническую практику новых безопасных компонентов крови новорожденным и определение современных направлений по совершенствованию оказания трансфузиологической помощи младенцам.

Материалы и методы исследования. В 2013–2015 годах Городским центром трансфузиологии (Минск) впервые в Беларуси было освоено производство новых компонентов крови, которые минимизируют риск развития иммунологических и инфекционных посттрансфузионных осложнений. Внедрению новых компонентов крови предшествовала авторская разработка инструкций по их применению.

Эритроциты, обедненные лейкоцитами, — это эритроцитный компонент, полученный путем удаления лейкоцитов из дозы цельной крови, эритроцитной

массы или эритроцитов с удаленным лейкоцитарным слоем. Если компонент получают в открытой системе, то срок его использования ограничивается 24 часами, в закрытой системе можно хранить длительное время. Лейкодеплеция проводилась нами жестким фильтром «Leucobag» производства фирмы «Mасорhагmа». Эритроцитная масса с удаленными лейкоцитами методом фильтрации — приемлемая альтернатива крови для профилактики трансмиссии ЦМВ.

Технология подавления патогенов (PRT — Pathogen Reduction Technology) может применяться к плазме, полученной как методом центрифугирования из дозы крови, так и к плазме, полученной методом афереза. В настоящее время нами освоены два фотодинамических метода PRT.

1. PRT путем фотооблучения плазмы в совокупности с обработкой метиленовым синим на системе «Theraflex», которая используется в 28 странах мира [5].

Метиленовый синий (метилтиониния хлорид) — это фенотиазиновый краситель, способный внедряться в структуру нуклеиновых кислот ДНК/РНК. После фотоактивации (длина волны 590 нм) молекулы красителя приводят к образованию активных форм кислорода, которые оказывают повреждающее влияние на генетический аппарат вирусов, прерывая процесс их воспроизводства и препятствуя инфицированию. Метиленовый синий, содержание которого в 1 дозе плазмы составляет 85 мг, после облучения плазмы удаляется с помощью фильтра, обеспечивающего снижение содержания метиленового синего в конечном продукте на 90%. Лейкофильтрация через фильтр «Plasmaflex plas4» позволяет удалить не только краситель, но и лейкоциты, тромбоциты, эритроциты и микроагрегаты.

2. PRT с добавлением раствора рибофлавина в пакет с плазмой и освещении смеси расчетной дозы световой энергией в осветительном приборе «Mirasol».

Используемый в технологии рибофлавин является биологическим агентом, производные которого участвуют в окислительно-восстановительных реакциях в качестве коферментов. Молекулы рибофлавина образуют комплексы с нуклеиновыми кислотами и после активации рибофлавина в камере облучения «Mirasol» возникают химические изменения в основаниях нуклеиновых кислот (таких как гуанин), препятствуя воспроизведению патогенов в компонентах крови.

Технология получения метиленовым синим патогенредуцированной плазмы (МС-ПРП) и рибофлавин-патогенредуцированной плазмы (РФ-ПРП) включает ряд особенностей:

- используется плазма крови, полученная только от доноров-мужчин для предупреждения возникновения у реципиентов острого, трансфузионно обусловленного поражения легких;

- плазма АВ(IV) группы крови может применяться в неонатологической практике как универсальная;

- объем плазмы, заготовленной аферезом, должен быть в пределах требуемого для облучения стандарта (170–365 мл), что значительно превышает терапевтические разовые дозы, применяемые в неонатологии (отсюда возникает необходимость списания «лишних» объемов).

Дополнительно МС-ПРП и РФ-ПРП проходят карантинизацию в течение 3-х месяцев по программе повторного тестирования донорской крови.

МС-ПРП была перелита в отделениях новорожденных г. Минска в 2014 году 82 пациентам и РФ-ПРП в 2015 году — 16 пациентам, в том числе недоношенным, с различной нозологией заболеваний.

Результаты исследования и обсуждение. По результатам контроля качества производимая нами эритроцитная масса лейкодеплецированная соответствует принятым европейским стандартам [6]. Содержание лейкоцитов не превышает 1×10^6 /л и каждая доза содержит не менее 40 г гемоглобина (табл.1).

Таблица 1 — Особенности контроля качества эритроцитной массы лейкодеплецированной (n=100)

Объект контроля	Критерии качества
Гемоглобин, г	$44 \pm 3,3$ в дозе ($p < 0,001$)
Гемолиз в конце хранения, %	$0,71 \pm 0,02$ массы эритроцитов ($p < 0,01$)
Гематокрит, г/г	$0,62 \pm 0,08$ ($p < 0,001$)
Остаточное содержание лейкоцитов, л	$0,9 \times 10^6 \pm 0,063$ в дозе ($p < 0,001$)

Результаты наших исследований подтвердили, что плазма, обработанная системой «Mirasol», соответствует нормативам Совета Европы по качеству белка для стандартной (необратимой) СЗП: количество общего белка — 100%, фибриногена — 72%, фактора VIIIc — не менее 75% от исходного показателя [6]. Таким образом, в обработанной рибофлавином плазме активность лабильных факторов свертывания крови (фибриногена и фактора VIIIc) снижается, что требует соответствующего контроля показателей протромбинового времени и АПТВ в крови пациента.

В дозе плазмы допускается содержание остаточных клеток: эритроцитов — $< 6 \times 10^9$ /л; лейкоцитов — $< 0,1 \times 10^9$ /л; тромбоцитов — $< 50 \times 10^9$ /л. В 2015 году нами внедрено дополнительное проведение лейкофильтрации плазмы, получаемой методом афереза на аппарате MCS+, что позволило снизить примесь лейкоцитов до $< 1 \times 10^6$ /л.

Предлагаемая PRT компенсирует недостатки серологических методов обследования донорской крови (сероконверсионное окно от 2-х недель до нескольких месяцев) и генотестирования (сероконверсионное окно — 5–9 дней), а также исключает необходимость γ -облучения компонентов крови для инактивации Т-лимфоцитов, ответственных за возникновение трансфузионно обусловленной реакции «трансплантат против хозяина» (табл.2).

Таблица 2 — Уменьшение патогенной нагрузки в плазме с метиленовым синим и рибофлавином после фотообработки

Объекты патогенредукции	Среднестатистическая эффективность снижения патогенной нагрузки по логарифмической шкале	
	МС-ПРП	РФ-ПРП
ВИЧ-1	$> 4,9 \log$	$5,9 \log$
Вирус гепатита С	$> 5,4 \log$	$3,2 \log$
Вирус гепатита В	$> 3 \log$	$4 \log$
Цитомегаловирус	$> 5,5 \log$	$> 5 \log$

Во многих странах Европы инактивация вирусов и бактерий в плазме крови является обязательной процедурой перед переливанием плазмы детям, роженицам и некоторым другим контингентам больных [5].

При использовании метиленового синего и рибофлавина в качестве веществ, повышающих светочувствительность нуклеиновых кислот патогенов к разрушающему действию ультрафиолетового облучения, мы не наблюдали побочных клинических эффектов. Не отмечалось снижение терапевтической эффективности компонента крови, связанной с потерей после проведения PRT 20% от исходного уровня лабильных факторов свертывания крови.

Таблица 3 — Применение компонентов крови новорожденным в учреждениях здравоохранения г. Минска в 2014 году

Компонент крови (л)	Учреждения здравоохранения					
	1-я ГКБ	3-я ГКБ	5-я ГКБ	6-я ГКБ	ГКРД №2	Всего
ЭСС, в.т.ч.:	1,4	5,2	0,4	2,1	1,6	10,7 (100%)
Эритроцитная масса	1,2	3,8	0,4	–	1,4	6,8 (63,5%)
Эритроцитная масса лейкодеплецированная	0,1	1,4	–	2,1	0,1	3,7 (34,6%)
Эритроциты отмытые	0,1	–	–	–	0,1	0,2 (1,9%)
Плазмодержащие среды, в т.ч.:						10,6
СЗП	1,0	0,8	2,0	–	1,8	5,6 (52,8%)
МС-ПРП	–	1,4	–	3,6	–	5,0 (47,2%)

К сожалению, в городских клиниках Минска объем применения новорожденным лейкодеплецированной эритроцитной массы в 2014 году составил всего 34,6% ко всем перелитым ЭСС, отмытых эритроцитов — 1,9%. Не во всех учреждениях здравоохранения неонатологи отказались от переливания СЗП в пользу МС-ПРП, удельный вес которой составил 47,2% (табл.2).

Перспективным направлением применения в неонатологии является освоенное нами в 2015 году производство новой эритроцитсодержащей среды — ЭВРОЛ (эритроциты в добавочном растворе, обедненные лейкоцитами). ЭВРОЛ, по сравнению с эритроцитной массой, имеет ряд преимуществ:

- содержит минимальное количество плазмы (около 15 мл), благодаря чему достигается снижение трансфузионных аллергических и анафилактических реакций;

- биохимический состав добавочного раствора обеспечивает более длительную (до 42 суток) сохранность функциональных свойств эритроцитов и др.

Неонатологи, настаивающие на переливании только «свежих» эритроцитов со сроком хранения со дня заготовки не более 5 суток, обычно опасаются увеличения концентрации калия (K^+) в плазме при длительном хранении эритроцитов. После хранения в течение 42 дней уровень K^+ в плазме примерно соответствуют 50 экв/л (0,05 экв/мл), что на первый взгляд может быть расценено как высокоопасное его значение. Но фактически, если ребенку с массой тела 1 кг будет перелито 15 мл/кг эритроконцентрата (гематокрит 80%), то он получит 3 мл внеклеточной жидкости, содержащей всего 0,15 экв ионов K^+ , причем это количество будет перелито медленно. В то же время переливание консервированных эритроцитов в больших объемах (более 25 мл/кг), да еще и быстро, становится

опасным, и в этом случае более высокие дозы K^+ могут оказаться вредными. Поэтому применение эритроцитов 5–7—дневных сроков хранения с момента заготовки (профилактика гиперкалиемии) обосновано в случаях обменных и массивных трансфузий и не обосновано для малообъемных трансфузий [7].

В Беларуси для отделений новорожденных и педиатрических клиник производятся разделенные дозы эритроцитсодержащих сред, которые заготавливаются в специальные контейнеры с получением от одного донора половинных доз эритроцитсодержащей среды (по 130 мл). Следует учесть, что оба разделенные контейнеры могут быть использованы только для одного ребенка. Если ребенку понадобится только один контейнер, то второй должен быть утилизирован в соответствии с предельным сроком хранения. Такой принцип связан с риском трансмиссивно-трансфузионного инфицирования двоих детей от одной донации. По нашему мнению, необходимый объем ЭСС может быть получен для конкретного пациента от одного донора путем разделения одной дозы на малые дозы с многодневным сроком хранения. К разделенным дозам эритроцитсодержащих сред следует отнести эритроцитную массу лейкодеплецированную, ЭВРОЛ, отмытые эритроциты, эритроциты криоконсервированные.

Выводы

1. В целях максимального снижения риска посттрансфузионного инфицирования младенцев им необходимо проводить трансфузии только лейкодеплецированных эритроцитсодержащих сред или отмытых эритроцитов. Предметом выбора может стать эритроцитсодержащая среда ЭВРОЛ, донорские эритроциты в которой сохраняют свои физиологические качества длительное время.

2. МС-ПРП и РФ-ПРП, имеющие те же показания, что и СЗП, должны быть предпочтительны в неонатологической практике. Потеря лабильных факторов свертывания крови после проведения процедуры патогенредукции составляет не более 20% от исходного уровня, что не снижает терапевтическую эффективность компонента крови.

3. Остается актуальной проблема обеспечения неонатологической клиники малообъемными эритроцитсодержащими и плазмосодержащими трансфузионными средами.

Литература

1. Румянцев А.Г., Аграненко В.А. Гемотрансфузионная терапия в педиатрии и неонатологии. — М.: МАКС Пресс, 2002 г. — 643 с.
2. Гольдинберг Б.М. Клинические аспекты изосерологии в акушерстве и неонатологии: практическое пособие / Б.М. Гольдинберг. — Минск: Право и экономика, 2012. — 224 с.
3. Жибурт Е.Б. Технология инактивации вирусов в дозе плазмы для переливания // Медицинская техника. — 2008. — № 3. — С. 36–39.
4. Марчнер С., Кардозо М., Гудрич Р. Особенности переливания переносчиков газов крови в педиатрии. // Вестник службы крови России. — 2012. — № 4. — С. 52–57.
5. Трансфузиология: национальное руководство / под ред. проф. А.А. Рагимова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 1184 с.
6. Руководство по приготовлению, использованию и обеспечению качества компонентов крови. Европейский Директорат по Качеству Лекарственных средств и Здравоохранения, 17-е издание. — 2013. — 565 с.
7. Марчнер С., Кардозо М., Гудрич Р. Применение технологии патогенной редукции/инактивации тромбоцитов, плазмы и цельной крови с использованием рибофлавина и УФ облучения (Сообщение 1) // Вестник службы крови России. — 2012. — 2008. — № 3. — С. 36–39.

THE PRODUCTION AND USE OF NEW, SAFE BLOOD COMPONENTS FOR NEWBORNS

B.M. Goldinberg, O.V. Klimovich

*The city Transfusiological center of health institution "The 6th city clinical hospital",
Minsk, the Republic of Belarus*

Summary. New blood components are described which minimize the risk of immune and infectious posttransfusion complications. New methodological and technological developments in the production of blood components are offered to provide transfusions for newborns. The analysis of the application of new blood components has been carried out for newborns in Minsk clinical institutions in 2014 et 2015.

Key words: newborns, erythrocyte-containing environment, fresh frozen plasma, filtration, pathogen reduction.

АДАПТАЦИОННЫЕ РЕАКЦИИ У ДЕТЕЙ С ЛАТЕНТНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Горбач Л.А.

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

Резюме. В работе проведена оценка адаптационных реакций по лимфоцитарному индексу в сопоставлении с уровнем чувствительности к туберкулину по пробе Манту у 75 детей с латентной туберкулезной инфекцией. Исследование было проведено в двух группах детей в возрасте от 2 до 17 лет, проживающих в Гомельской и Могилевской областях Беларуси. Первая группа включала 43 ребенка в возрасте от 2 до 8 лет, вторая группа включала 32 ребенка в возрасте от 9 до 17 лет. Установлено, что дети в возрасте от 2 до 8 лет имеют более выраженную адаптационную реакцию лимфоцитарной системы по сравнению с детьми в возрасте от 9 до 17 лет. Вместе с тем, наиболее выраженная туберкулиновая чувствительность по пробе Манту отмечалась у детей в возрасте от 9 до 17 лет по сравнению с детьми в возрасте от 2 до 8 лет.

Ключевые слова: туберкулезная инфекция, лимфоцитарный индекс, дети.

Адаптация трактуется как приспособительная деятельность, которая реализуется с помощью физиологических процессов, происходящих на клеточном, органном, системном и организменном уровнях. На организменном уровне под адаптацией понимают приспособление организма к постоянно меняющимся условиям существования [1].

Покровский В.М., Коротько Г.Ф. (2007) в своем учебнике указывают: «Организм человека адаптирован к адекватным условиям среды в результате длительной эволюции и онтогенеза, создания и совершенствования в ходе их адаптивных механизмов (адаптогенез) в ответ на выраженные и достаточно длительные изменения окружающей среды. К одним факторам внешней среды организм адаптирован полностью, к другим — частично, к третьим — не может адаптироваться из-за их крайней экстремальности. В этих условиях человек погибает без

специальных средств жизнеобеспечения (например, в космосе без скафандра вне космического корабля). К менее жестким — субэкстремальным влияниям человек может адаптироваться, однако длительное нахождение человека в субэкстремальных условиях ведет к перенапряжению адаптационных механизмов, болезням, а иногда и смерти» [1].

Адаптационные реакции разных людей к одним и тем же условиям отличаются по времени возникновения и выраженности. По мнению Покровского В.М. и Коротько Г.Ф. (2007) «скорость и полнота адаптации обусловлена состоянием здоровья, эмоциональной устойчивостью, физической тренированностью, типологическими особенностями, полом, возрастом конкретного человека» [1].

Система крови является одной из первых систем, которая включается в процесс адаптации. Она играет чрезвычайно важную роль в поддержании гомеостаза организма в изменившихся условиях жизнедеятельности. Являясь важнейшим звеном адаптационной реакции, от которого во многом зависит конечный адаптивный результат, система крови одновременно может служить маркером общего адаптационного процесса. В связи с этим клеточные реакции системы крови могут являться отражением происходящих в организме человека адаптационных реакций. Характерные изменения кроветворных органов в условиях стресса были отмечены еще Гансом Селье [2].

Реакция системы крови на действие раздражителей имеет неспецифический характер и стадийное развитие. Она характеризуется перераспределением лейкоцитов в организме и клеточным опустошением тимуса, селезенки и накоплением лимфоидных элементов в костном мозге. Эти процессы лежат в основе нарушенной иммунной реактивности.

Для количественной оценки состояния иммунологической реактивности в последнее время все чаще используется условный интегральный гематологический показатель — коэффициент соотношения содержания лимфоцитов и сегментоядерных нейтрофилов в общем анализе крови [3]. В одних работах исследователи рассчитывают этот показатель как соотношение количества лимфоцитов к количеству нейтрофилов [3, 4]. В других публикациях авторы вычисляют данный коэффициент противоположным методом, рассчитывая соотношение количества нейтрофилов к количеству лимфоцитов [5, 6, 7, 8, 9].

Солошенко Э.Н. в своей работе указывает на целесообразность использования индекса соотношения нейтрофилов и лимфоцитов для прогнозирования рецидивов дерматоза, а также для оценки тяжести течения и эффективности проводимой терапии [3]. В исследовании Kaogi Matsuo с соавторами показано, что увеличение соотношения лимфоциты/нейтрофилы может быть ассоциировано с усталостью, переутомлением или стрессом у атлетов, бегунов на 3000 метров [4].

Значение нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения для прогноза возникновения фибрилляций предсердий после аорто-коронарного шунтирования описано в работе Patrick H. Gibson с соавторами [5]. В публикации Shen Xu-hua с соавторами указывается, что нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение является независимым показателем прогноза летальности пациентов с инфарктом миокарда [6]. Исследование Hideyuki Ubukata с соавторами доказывает значимость нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения для прогноза выживаемости пациентов с раком желудка [7]. W Chua с соавторами указывает на возможность прогнозирования результатов химиотерапии пациентов с колоректальным раком по уровню нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения [8]. Mesut Yazici с группой ис-

следователей описывает ценность нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения для постановки диагноза аппендицита у детей [9]. Таким образом, по данным литературы применение простого интегрального гематологического показателя — лимфоцитарного индекса, определяемого как коэффициент соотношения содержания лимфоцитов и сегментоядерных нейтрофилов в общем анализе крови (или наоборот, соотношения сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов) позволяет, не прибегая к специальным методам исследования, оценить состояние здоровья пациента и уровень адаптационных реакций его лимфоцитарной системы.

Целью настоящего исследования явилось изучение адаптационных реакций лимфоцитарной системы в сопоставлении с чувствительностью к туберкулину у детей с латентной туберкулезной инфекцией на основе вычисления лимфоцитарного индекса (коэффициента соотношения содержания лимфоцитов и сегментоядерных нейтрофилов в общем анализе крови).

Латентная туберкулезная инфекция определяется как состояние стойкого иммунного ответа на попадание ранее в организм антигены микобактерий туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis*) при отсутствии клинических проявлений активной формы туберкулеза [10]. Латентная туберкулезная инфекция — это инфицирование микобактериями туберкулеза без синдромов заболевания туберкулезом. Латентная туберкулезная инфекция характеризуется наличием положительных кожных реакций на туберкулин при отсутствии клинических и рентгенологических признаков активного туберкулезного процесса. Латентная туберкулезная инфекция выявляется у лиц, которые контактировали с источником туберкулезной инфекции. Признано, что в их организме присутствуют микобактерии туберкулеза, находящиеся в дремлющем состоянии, но способные реактивироваться и вызвать заболевание. Малочисленность популяции микобактерий туберкулеза, снижение ее метаболической активности затрудняют ее обнаружение. Установление точной локализации, а также механизмов выживания и реактивации подобной популяции служат предметом специальных исследований.

Латентная туберкулезная инфекция предшествует заболеванию активным туберкулезом. По оценкам, треть населения планеты инфицирована микобактериями туберкулеза [11]. Лица с латентной туберкулезной инфекцией являются резервуаром для появления новых случаев активного туберкулеза. Эти лица не являются заразными, но у них есть риск развития активной формы туберкулеза, которая уже является заразной. По оценкам, риск реактивации туберкулеза в течение жизни для лица с установленной латентной туберкулезной инфекцией составляет 5–10%, причем у большинства таких лиц туберкулез развивается в течение первых пяти лет с момента первичного инфицирования [12]. Вместе с тем, риск развития туберкулеза после инфицирования зависит от нескольких факторов, наиболее важным из которых является иммунный статус организма.

На сегодняшний день основным методом выявления латентной туберкулезной инфекции остается туберкулинодиагностика. Этот метод является наиболее часто используемым в практической деятельности способом определения чувствительности к туберкулину, так как данное обследование является простым и имеет низкую стоимость по сравнению с современными интерфероновыми тестами на туберкулезную инфекцию.

Эффективное лечение латентной туберкулезной инфекции предупреждает переход туберкулезной инфекции в заболевание туберкулезом, способствует снижению распространенности туберкулеза, бремени потерь от этого заболева-

ния. В странах с низким уровнем заболеваемости туберкулезом выявление и превентивное лечение латентной туберкулезной инфекции является приоритетным направлением противотуберкулезной деятельности.

Выявление и превентивное лечение латентной туберкулезной инфекции особенно важно в детском возрасте. Необходимость выявления и лечения латентной туберкулезной инфекции среди детского населения обусловлена тем, что дети младшего возраста имеют высокий риск перехода латентной туберкулезной инфекции в заболевание, так как инфицирование детей данного возраста всегда первично, а инфекционный процесс, как правило, свежий. Дети, по сравнению со взрослыми, имеют больше лет жизни для возможного развития туберкулеза.

Материал и методы исследования. Объектом данного исследования были 75 детей в возрасте от 2 до 17 лет с латентной туберкулезной инфекцией, проживающих в Гомельской и Могилевской областях. Исследование было проведено в двух группах. Первая группа включала 43 ребенка в возрасте от 2 до 8 лет, вторая группа включала 32 ребенка в возрасте от 9 до 17 лет. Все дети анализируемых групп до начала превентивного лечения были обследованы методом туберкулинодиагностики с помощью постановки кожной пробы Манту с 2 туберкулиновыми единицами PPD-L. Проба проводилась по стандартной методике путем внутрикожного инъекционного введения туберкулина на внутренней поверхности средней трети предплечья. Результаты пробы оценивались через 72 часа путем измерения размера гиперемии и/или папулы в миллиметрах на месте введения туберкулина. Укольная реакция учитывалась как отрицательная туберкулиновая проба, гиперемия любого размера или папула до 5 мм — как сомнительная, папула размером больше 5 мм — как положительная. В анализируемые группы были включены дети только с положительными результатами пробами Манту, то есть с размером папулы свыше 5 мм. По результатам туберкулинодиагностики была проведена оценка выраженности чувствительности к туберкулину по трем диапазонам в соответствии с размерами папулы на пробу Манту: 5–9 мм, 10–14 мм и свыше 15 мм.

Помимо туберкулинодиагностики, все дети анализируемых групп были обследованы амбулаторно на базе детских кабинетов областных противотуберкулезных диспансеров г.Гомеля и г.Могилева с использованием комплекса рентгенологических, бактериологических, клинических и лабораторных методов, включая общий анализ крови. На основании результатов обследований всем детям был установлен диагноз латентной туберкулезной инфекции.

Для каждого ребенка по данным процентного содержания клеток в общем анализе крови был подсчитан лимфоцитарный коэффициент — соотношение % лимфоцитов к % сегментоядерным нейтрофилам.

Обработка данных проводилась с использованием различных статистических методов: количественные признаки сравнивались с помощью вычисления критерия Стьюдента, качественные — с помощью построения таблиц сопряженности и вычисления критерия χ^2 . Вычисляемые коэффициенты сопоставлялись с их критическим значением для 5 % уровня значимости.

Результаты исследования и обсуждение. Обе сравниваемые группы были сопоставимы по полу. В первой группе было 24 мальчика (55,8 %) и 19 (44,2 %) девочек, во второй — 18 (56,2 %) мальчиков и 14 (43,8 %) девочек. Различия

между группами не достоверно ($\chi^2=0,039$, $p=0,843$). Таким образом, группы статистически не отличались между собой по половому составу.

Проведено измерение размера папул у каждого ребенка анализируемых групп, вычислен средний размер папул в каждой группе. Средний размер папулы в первой группе составил $10,3 \pm 3,8$ мм, во второй — $12,3 \pm 2,7$ мм. Различие между группами достоверно ($t = -2,572$, $p = 0,012$). Таким образом, наибольший средний размер папулы на внутрикожное введение туберкулина отмечался у детей старшей возрастной группы — в возрасте от 9 до 17 лет.

Нами был изучена чувствительность к туберкулину по трем диапазонам в соответствии с размерами папулы: 5–9 мм, 10–14 мм и свыше 15 мм. Эти данные представлены в таблице.

Таблица — Размер папулы на внутрикожное введение туберкулина при пробе Манту у детей анализируемых групп

Размер папулы (мм)	Группа детей в возрасте 2–8 лет (абс. число)	Группа детей в возрасте 9–17 лет (абс. число)	Всего (абс. число)	Группа детей в возрасте 2–8 лет (%)	Группа детей в возрасте 9–17 лет (%)
5–9	18	3	21	41,9	9,4
10–14	20	21	41	46,5	65,6
15–20	5	8	13	11,6	25,0
Всего	43	32	75	100	100

Эти данные мы представили в виде диаграммы, на рисунке 1.

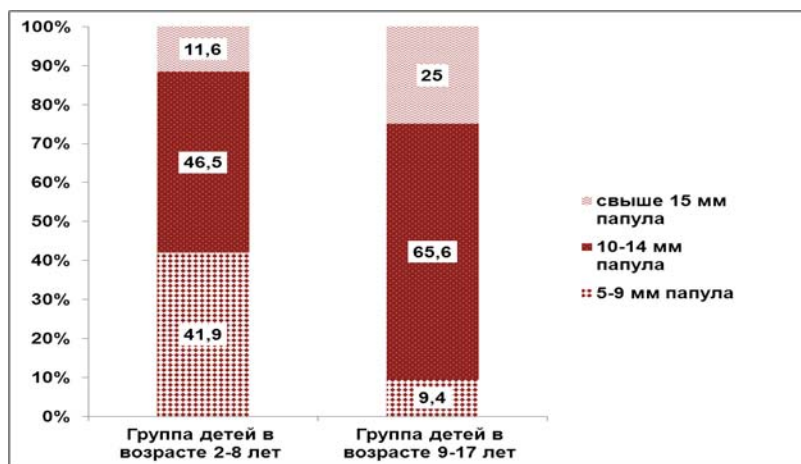


Рисунок 1 — Размер папулы на внутрикожное введение туберкулина при пробе Манту у детей анализируемых групп

Как видно из таблицы и рисунка 1, у детей в возрасте 9–17 лет наиболее часто размер папулы был в диапазоне 10–14 мм (65,6 %) и свыше 15 мм (25 %), то есть больший, по сравнению с детьми в возрасте 2–8 лет. У детей в возрасте 2–8 лет размер папулы чаще всего был в диапазоне 5–9 мм (41,9%) и 10–14 мм (46,5 %).

Полученные нами данные были проанализированы с помощью построения таблиц сопряженности и вычисления критерия χ^2 . Как показал наш анализ, различия между группами по данным параметрам были достоверны — $\chi^2=10,033$; число степеней свободы = 2; $p=0,007$.

Таким образом, наиболее высокий уровень чувствительности к туберкулину по пробе Манту выявлялся у детей в возрасте от 9 до 17 лет по сравнению с детьми в возрасте от 2 до 8 лет.

Выявленные нами различия в чувствительности к туберкулину по внутрикожной пробе Манту у детей разных возрастов могут быть использованы в качестве вспомогательных критериев для диагностики латентной туберкулезной инфекции в детском возрасте. У детей в возрасте 2–8 лет с небольшим размером папулы на внутрикожное введение туберкулина при пробе Манту может быть диагностирована латентная туберкулезная инфекция.

По показателям общего анализа крови нами был подсчитан лимфоцитарный коэффициент (соотношение % лимфоцитов к % сегментоядерным нейтрофилам). Лимфоцитарный коэффициент в первой группе составил $1,28 \pm 0,55$ и был достоверно выше по сравнению с аналогичным коэффициентом второй группы $0,81 \pm 0,45$. Различия между группами достоверны — $t = 3,911$, $p = 0,000$. Таким образом, в результате исследования нами была выявлена более выраженная адаптационная реакция лимфоцитарной системы по уровню лимфоцитарного коэффициента у детей возрастной группы от 2 до 8 лет по сравнению с детьми в возрасте от 9 до 17 лет. Эти данные представлены на рисунке 2.

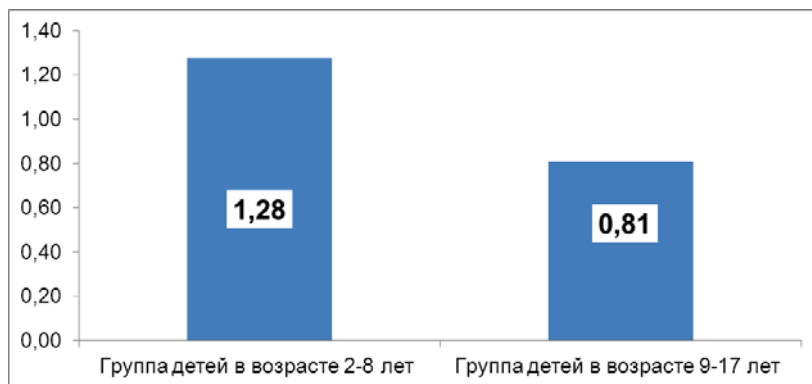


Рисунок 2 — Лимфоцитарный индекс у детей анализируемых групп

По нашему мнению, оценка уровня адаптационной реакции лимфоцитарной системы по лимфоцитарному индексу может быть использована в практическом здравоохранении у детей с латентной туберкулезной инфекцией. При этом разли-

чия в уровне лимфоцитарного индекса могут быть обусловлены возрастными особенностями лимфоцитарной системы детей.

При проведении корреляционного анализа между размером папулы на внутрикожное введение туберкулина при пробе Манту и лимфоцитарным коэффициентом в обеих группах детей достоверных коэффициентов корреляции не получено.

Заключение. На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. У детей с латентной туберкулезной инфекцией в разных возрастных группах (2–8 лет и 9–17 лет) выявлена разная выраженность туберкулиновой чувствительности по пробе Манту и разный уровень адаптационной реакции лимфоцитарной системы, оцениваемый по лимфоцитарному индексу.

2. Наибольший средний размер папулы на внутрикожное введение туберкулина при пробе Манту отмечался у детей в возрасте 9–17 лет по сравнению с детьми в возрасте 2–8 лет.

3. Наибольший уровень адаптационной реакции лимфоцитарной системы, оцениваемый по лимфоцитарному индексу, отмечался у детей в возрасте 2–8 лет по сравнению с детьми в возрасте 9–17 лет.

4. Выявленные нами различия в чувствительности к туберкулину по внутрикожной пробе Манту у детей разных возрастов могут быть использованы в качестве вспомогательных критериев для диагностики латентной туберкулезной инфекции. У детей в возрасте 2–8 лет, несмотря на небольшой размер папулы на внутрикожное введение туберкулина при пробе Манту, может быть диагностирована латентная туберкулезная инфекция.

5. Оценка уровня адаптационной реакции лимфоцитарной системы по лимфоцитарному индексу может быть использована в практическом здравоохранении у детей с латентной туберкулезной инфекцией.

6. Не выявлено корреляции между значением лимфоцитарного индекса и размером папулы на внутрикожное введение туберкулина при пробе Манту у детей разных возрастных групп.

Литература

1. Физиология человека. Под редакцией В.М. Покровского, Г.Ф. Коротько. Учебная литература для студентов медицинских вузов. — Медицина. — 2007. — 656 с.

2. Селье Ганс. Стресс без дистресса : пер. с англ. / Г. Селье. — М. : Прогресс, 1982. — 126 с.

3. Солошенко, Э.Н. Прогноз рецидивов у больных аллергическими и распространенными дерматозами по интегральным гематологическим показателям / Э.Н. Солошенко // Международный медицинский журнал. — 2011. — № 2. — С. 69–71.

4. Matsuo, Kaori. The association of the blood lymphocytes to neutrophils ratio with overtraining in endurance athletes / Kaori Matsuo [et al.] // New Studies in Athletics. — 2009. — Vol. 24, Issue 4. — P. 23–29.

5. Gibson, Patrick H. Usefulness of Neutrophil/Lymphocyte Ratio As Predictor of New-Onset Atrial Fibrillation After Coronary Artery Bypass Grafting / Patrick H. Gibson [et al.] // American Journal of Cardiology. — 2010. — Vol. 105, Issue 2. — № 15. — P. 186–191.

6. Xu-hua, Shen. Association of Neutrophil/Lymphocyte Ratio with Long-term Mortality after ST Elevation Myocardial Infarction Treated with Primary Percutaneous Coronary Intervention / Shen Xu-hua [et al.] // Chinese Medical Journal. — 2010. — Vol. 123. — № 23. — P. 3438–3443.

7. Ubukata, Hideyuki. Evaluations of Interferon- γ /Interleukin-4 Ratio and Neutrophil/Lymphocyte Ratio As Prognostic Indicators in Gastric Cancer Patients / Hideyuki Ubukata [et

al.] // Journal of Surgical Oncology. — 2010. — Chinese Medical Journal. — 2010. — Vol. 102, Issue 7. — № 1. — P. 742–747.

8. Chua, W. Neutrophil/Lymphocyte Ratio Predicts Chemotherapy Outcomes in Patients with Advanced Colorectal Cancer / W Chua [et al.] // British Journal of Cancer. — 2011. — № 104. — P. 1288–1295.

9. Yazıcı, M. Neutrophil/lymphocyte ratio in the diagnosis of childhood appendicitis / M. Yazıcı [et al.] // Turkish Journal of Pediatrics. — 2010. — Vol.52, № 4. — P. 400–403.

10. Mack U, Migliori GB, Sester M, Rieder HL, Ehlers S, Goletti D, et al and TBNET. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to M. tuberculosis? A TBNET consensus statement. Eur Respir J 2009; 33:956–73.

11. Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Raviglione MC. Consensus statement. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project. JAMA 1999; 282:677–86.

12. Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. Am J Epidemiol 1974; 99:131–8.

ADAPTIVE REACTIONS IN CHILDREN WITH LATENT TUBERCULOSIS

Gorbach L.A.

*State Institution «Republican Scientific and Practical Centre «Mother and Child»
Minsk, Belarus*

Summary. The objective of this study was to research of ratio lymphocyte/segmentonuclear neutrophil and sensitivity to tuberculin and in 75 children at the age of 2–17 years with latent tuberculosis which lived in Gomel region and Mogilev region. The children with latent tuberculosis at the age of 9–17 years have papules 10–14 mm (65,6 %) and more 15 mm (25 %). The children at the age of 2–8 years have the more smaller papules — 5–9 mm (41,9 %) and 10–14 mm (46,5 %). We have identified differences in ratio lymphocyte/segmentonuclear neutrophil in children at the age of 2–8 years and at the age of 9–17 years. Children at the age of 2–8 years had a higher ratio lymphocyte/segmentonuclear neutrophil.

Key words: tuberculosis, ratio lymphocyte/neutrophil, children.

СПОСОБ ДИАГНОСТИКИ НАЛИЧИЯ ЛАТЕНТНОЙ СОЧЕТАННОЙ ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНОЙ ХЛАМИДИЙНОЙ, ГЕРПЕСВИРУСНОЙ И СТРЕПТОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ

**Зубовская Е.Т., Девялтовская М.Г., Митрошенко И.В., Вильчук В.К.,
Бобович А.А. Гущинская М.Г.**

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

Резюме. Авторами изучена связь агрегационной функции тромбоцитов и наличия латентной сочетанной экстрагенитальной хламидийной, герпесвирусной и стрептококковой инфекции у девочек-подростков с соматоформной дисфункцией вегетативной нервной системы. Выявлена закономерность изменений показателей агрегатограмм и результатов проведенных исследований сыворотки крови на

наличие хламидийной, герпесвирусной и стрептококковой инфекций у девочек-подростков с соматоформной дисфункцией вегетативной нервной системы. По результатам проведенных исследований получен патент на изобретение.

Ключевые слова: девочки-подростки, инфекции, агрегация тромбоцитов.

Ведение. Известно, что при нарушении иммунной системы наблюдается снижение резистентности организма к инфекциям, которые могут не проявляться клиническими симптомами [1, 2, 3]. Наиболее активное воздействие на иммунную систему оказывает вирусная инфекция. Ее проявления часто ассоциированы с иммуносупрессией [4, 5].

Вирус простого герпеса (ВПГ) является одним из наиболее распространенных возбудителей. Благодаря своей способности встраиваться в клеточный геном человека, он может пожизненно персистировать в нейронах и поражать клетки — иммуноциты. Эти явления вызывают развитие различных заболеваний, иммунодефицитных состояний, аутоиммунных состояний и тромбоэмболических осложнений. Уровень современной медицины не позволяет окончательно справиться с ВПГ и элиминировать его из организма [6, 7, 8].

Исследование клеточного и гуморального иммунитета позволяет судить о течении защитных процессов в организме девочек-подростков с соматоформной дисфункцией вегетативной нервной системы. Процесс развития иммунного ответа организма на проникновение инфекции или какие-либо другие воздействия сопровождается значительными изменениями субпопуляционного состава иммунокомпетентных клеток [8, 9]. Неблагоприятные факторы внешней среды могут изменять субпопуляционный состав лимфоцитов у детей. Оценка изменений клеточного и гуморального иммунитета у детей является важным диагностическим признаком иммунодефицитных состояний, а также в оценке течения и прогноза хронических инфекций, воспалительных процессов, онкологических и аутоиммунных заболеваний.

Своевременная диагностика наличия инфекционного процесса у девочки-подростка является важной проблемой в педиатрии, так как позволяет своевременно провести лечение и сократить время пребывания детей в стационаре [10].

Цель исследования: разработать способ диагностики наличия латентной сочетанной экстрагенитальной хламидийной, герпесвирусной и стрептококковой инфекций у девочек-подростков.

Материал и методы исследования. Обследованы 250 девочек подросткового возраста от 12 до 18 лет (средний возраст составил $14,4 \pm 1,59$) с соматоформной дисфункцией вегетативной нервной системы (основная группа) и 50 здоровых девочек такого же возраста (контрольная группа).

Вирусологический метод исследования проведен с помощью ИФА.

У 54 (21,6%) девочек основной группы выявлены антитела к экстрагенитальной хламидийной инфекции (рис. 1). Герпетическую инфекцию называют проблемой нашего века. У 168 (67,2%) девочек основной группы обнаружены антитела к герпесвирусной инфекции. Трудно установить, является ли нарушение иммунного ответа причиной или результатом персистенции вируса. Более чем у половины подростков обнаружены антитела класса IgM, что указывало на наличие первичной или рецидивировавшей инфекции.

Известно, что в противовирусной защите организма участвуют четыре системы клеток: цитостатические Т-лимфоциты, NK-клетки, макрофаги и

В-лимфоциты [7, 8]. Реально главными факторами противогерпетического иммунитета являются специфические антитела и Т-киллеры.

Т-клеточный ответ на ВПГ включает прямое разрушение инфицированных клеток специфическими к ВПГ цитотоксическими Т-лимфоцитами — CD4+ и CD8+. При рецидивировании герпеса происходит угнетение продукции лимфокинов, цитокинов, увеличение абсолютного количества Т-супрессоров и снижение CD4+ лимфоцитов, играющих центральную роль в контроле возвратной инфекции. Именно у пациентов с угнетенной Т-клеточной функцией развивается герпесвирусное заболевание.

Результаты исследования титра антител (АТ) к герпетической и хламидийной инфекциям (рисунок 1), а также антистрептолизина — О (АСЛО) в сыворотке крови у 67 девочек — подростков с соматоформной дисфункцией вегетативной нервной системы показали, что положительные антитела к хламидиям выявлены у 20%, из них они были преимущественно класса IgM (63,19%).

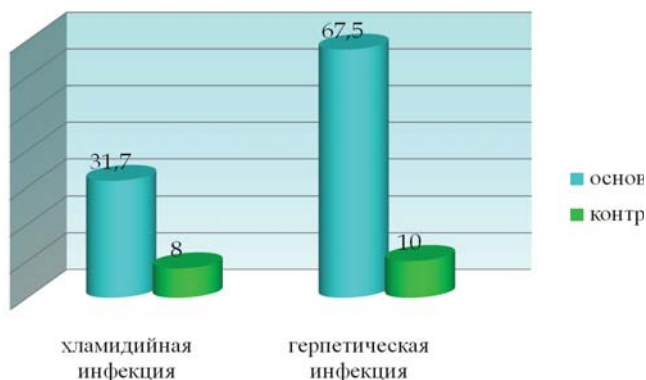


Рисунок 1 — Выявляемость экстрагенитальной инфекции

Титр положительных антител IgM к хламидиям выявлен у 12% девочек и колебался в пределах 11,0–16,5 МЕ/л. Антитела IgG к хламидиям были выявлены у 35,7% девочек, титр положительных антител колебался в пределах 11,0–22,17 МЕ/л.

Герпетическая инфекция совместного тестирования HIV первого и второго типов IgM и IgG обнаружены у 128 (67,2%) девочек, причем из них у 122 (95,74%) подростков выявлены антитела IgG, антитела IgM — у 5 (4,0%) подростков, титр положительных антител колебался в пределах 11,0— 42,12 МЕ/л и 11,0–13,36 МЕ/л соответственно (таблица 1). Эти данные свидетельствуют о наличии хронической герпесвирусной инфекции у детей основной группы. У 121 (48,6%) обследованных девочек-подростков основной группы выявлено носительство хламидии пневмонии и носительство вируса простого герпеса.

В содержимом урогенитального тракта методом ПЦР у всех обследованных девочек патогенной флоры не выявлено.

Снижение реакций клеточного иммунитета при вирусных инфекциях может быть причиной рецидивов бактериальных инфекций. Повышенный титр АСЛО

антител встречался у 93 (37,3%) подростков и был достоверно повышен в сравнении с группой девочек сравнения. Титр антител колебался в пределах от 200 до 978 МЕ/мл.

С учетом абсолютного и относительного числа разных субпопуляций лимфоцитов можно ориентировочно судить о Т-клеточном иммунитете. Иммунорегуляторный индекс (ИРИ) у подростков основной группы при общей среднестатистической его оценке не отличался от такового здоровых девочек. Однако индивидуальный анализ показал, что у 18,87% подростков с вегетативными дистониями ИРИ был снижен, у 14,85% — повышен.

Таблица 1 — Сравнительные показатели титра антител к герпетической и хламидиозной инфекциям в сыворотке крови у обследуемых девочек — подростков

Показатели	Основная группа	Группа сравнения	Нормальные показатели
Chlamydiapneumoniae, IgM, МЕ7/л	13,92 ± 0,695***	7,81 ± 0,68	≥ 11,0
Chlamydia pneumoniae, IgG, МЕ/л	14,34 ± 0,643***	5,15 ± 0,56	≥ 11,0
Herpes simplex virus (type I+II), IgM, МЕ/л	26,72± 3,39***	4,51 ± 0,48	≥ 11,0
Herpes simplex virus (type I+II), IgG, МЕ/л	23,36 ± 0,93***	5,32 ± 0,96	≥ 11,0
АСЛО, МЕ/мл	378,66 ±28,16***	125,3±11,41	до 150–200

Примечание — * P< 0,001

Выраженных признаков иммунодефицита с одновременным снижением показателей Т- и В- звеньев иммунитета у обследованных подростков с соматоформной дисфункцией вегетативной нервной системы не было выявлено. В тоже время отмечались изменения субпопуляционного состава лимфоцитов. Состояние иммунитета у девочек характеризовалось дисбалансом показателей клеточного звена с увеличением или снижением иммунорегуляторного индекса, отражающего увеличение CD4+ клеток или уменьшением CD8+ лимфоцитов.

В последнее десятилетие установлено, что наиболее распространенными и плохо контролируемыми инфекциями человека являются герпесвирусная и хламидийная инфекции [1, 2]. Гипергаммаглобулинемия в результате повышенного синтеза антител IgA и IgG характерна для хронического течения заболевания. Выявленные изменения иммунной системы указывают на то, что девочки-подростки с соматоформной дисфункцией вегетативной нервной системы составляют группу риска по снижению резистентности организма к различным патологическим факторам.

У 102 (41,0%) девочек-подростков с соматоформной дисфункцией вегетативной нервной системы наряду с хламидийной и герпесвирусной инфекциями имелись хронические очаги инфекций (тонзиллит, фарингит, синусит и др.). Среди сопутствующих заболеваний у 150 (60,0%) подростков были хронические болезни органов пищеварения, почек, желчевыводящих путей.

Целью нашего исследования явилось создание способа диагностики наличия латентной сочетанной экстрагенитальной хламидийной, герпесвирусной и стрептококковой инфекции у девочек-подростков, не имеющих клинического проявления и выделить контингент подростков для углубленного обследования.

В исследованиях последних лет показана связь иммунного механизма в регуляции системы гемостаза [11, 12]. Нарушение гемостаза, прежде всего, начинается с клеточного звена с образованием тромбоцитарных микровезикул и дисфункции эндотелия сосудистой стенки [13, 14, 15].

Нами изучена агрегационная функция тромбоцитов у 100 девочек-подростков путем исследования показателей агрегатограммы тромбоцитов под влиянием индуктора, а именно аденозиндифосфорной кислоты (АДФ).

Анализируя агрегатограммы девочек-подростков с наличием латентной сочетанной экстрагенитальной хламидийной, герпесвирусной и стрептококковой инфекции установлено, что показатели агрегатограмм на индуктор АДФ в концентрациях 0,5 мкмоль/л и 1,5 мкмоль/л существенно отличаются от таковых агрегатограмм девочек-подростков без наличия инфекционного процесса (таблица 2).

Таблица 2 — Сравнительная характеристика агрегационной функции тромбоцитов у девочек-подростков с наличием (1-я группа, n = 67) и без наличия латентной сочетанной экстрагенитальной хламидийной, герпесвирусной и стрептококковой инфекции (2-я группа, n = 33).

№ п/п	Показатели агрегации тромбоцитов	1-я группа	2-я группа	P
Индуктор 0,5 мкмоль/л АДФ				
1.	Скорость агрегации, % / мин	26,3±0,96	25,26±1,6	>0,05
2.	Степень агрегации, %	24,88±0,66	22,16±0,69	>0,05
3.	Время агрегации, мин	0,82±0,031	1,19±0,05	<0,001
Индуктор 1,5 мкмоль/л АДФ				
1.	Скорость агрегации, % / мин	41,26±1,11	40,27±1,60	>0,05
2.	Степень агрегации, %	50,0±1,73	61,4±2,51	<0,05
3.	Время агрегации, мин	2,72±0,187	6,05±0,289	<0,001

Из таблицы 2 видно, что, на концентрацию 0,5 мкмоль/л АДФ у девочек-подростков 1-й группы с наличием латентной экстрагенитальной хламидийной, герпесвирусной и стрептококковой инфекции имеется достоверное укорочение времени агрегации тромбоцитов до 0,82±0,031 мин, у девочек-подростков 2-й группы без наличия инфекций время агрегации составило 1,19±0,05 мин, P<0,001.

На концентрацию 1,5 мкмоль/л АДФ у девочек-подростков 1-й группы выявлено укорочение времени агрегации до 2,72±1,187 мин, без наличия инфекций время агрегации составило 6,05±0,289 мин, P<0,05.

На концентрацию 1,5 мкмоль/л АДФ степень агрегации у девочек-подростков 1-й группы составила 50,0±1,73%, во 2-й группе подростков степень агрегации составила 61,4±2,51%, P<0,001.

У девочек-подростков с наличием латентной экстрагенитальной хламидийной, герпесвирусной и стрептококковой инфекции при добавлении к плазме субпороговой (1,5 мкмоль/л) концентрации АДФ вторичная агрегация тромбоцитов либо отсутствует, либо отмечается значительное ее угнетение.

Полученные результаты с достоверностью показывают, что при наличии латентной сочетанной экстрагенитальной хламидийной, герпесвирусной и стрепто-

кокковой инфекции, имеются характерные изменения агрегаторгаммы, возможно обусловленные угнетением гликопротеиновых рецепторов GP IIb и GP IIb/IIIa тромбоцитов [16, 17]. По результаты нашего исследования получен патент [18].

Литература

1. Кудрявцева Л.В., Мисюрина О.Ю., Генерозов Э.В. и др. Клиника, диагностика и лечение хламидийной инфекции. — Москва. — 2005. — 59 с.
2. Исаков В.А., Рыбалкин С.Б., Романцев М.Г. Герпесвирусная инфекция.— Санкт-Петербург. — 2006. — 94 с.
3. Макацария А.Д., Долгушина Н.В. Герпетическая инфекция. Антифосфолипидный синдром и синдром потери плода. М. — 73 с.
4. Боковой А.Г. Герпетическая инфекция как ведущий фактор формирования вторичных иммунодефицитов в детском возрасте // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2007. — № 2. — С. 34–39.
5. Нохрина С.Н., Налетова Т.В. Особенности иммунного статуса у детей Северного региона // Лаборатория. — 2012. — № 2. — С. 15.
6. Александровский А.В., Кулашов И.И. Роль изменений клеточного и гуморального иммунитета в развитии герпесвирусных инфекций // Проблемы беременности. — 2000. — № 4. — С. 69–76.
7. Злотникова М.В. Анализ изменений субпопуляционного состава лимфоцитов у больных с рецидивирующей герпетической инфекцией // Клиническая лабораторная диагностика. — 2011. — № 10. — С. 6–7.
8. Chatila T.A. Role of regulator T — cells in human disease // Allergy Clin. Immunol. — 2005. — Vol. 116. — P. 949–959.
9. Марданлы С.Г., Кирпичникова Г.И., Неверов В.А. Герпетическая инфекция (простой герпес). Этиология, эпидемиология, патогенез, клиника, лабораторная диагностика, лечение. — Электрогорск. — 2006. — 48 с.
10. Долгих Т.И. Современная лаборатория: диагностический потенциал и мониторинг актуальных инфекционных заболеваний. — Омск. — 2010. — 56 с.
11. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. — Чита. — 2010. — 826 с.
12. Долгов В.В., Свиринов П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. — М-Тв., Триада — 2005. — 227 с.
13. Зубовская Е.Т., Светлицкая С.Г. Система гемостаза. Теоретические основы и методы исследования. — Минск: БГУФК. — 2010. — 310 с.
14. Суслина З.А., Гераскина Л.А., Фоякин А.В. Особенности агиагрегационной терапии при церебральных заболеваниях // Клиническая фармакология. — 2002. — №5. — С. 83–87.
15. Вильчук К.У., Максимович Н.А., Ольшевская Л.С. Клинический опыт и перспективы использования тромбоцитарной агрегатометрии в педиатрической практике / Материалы научн.-практ. конференции «Проблемы и перспективы использования тромбоцитарной агрегатометрии в клинической практике». — Минск. — 2000. — С.26–27.
16. Undas A. Platelet glycoprotein IIIa polymorphism aspirin and thrombin generation / A. Undas M. Sanak A. Szczeklik // Lancet. — 1999. — Vol. 353. — P. 982–983.
17. Шитикова А.С. Тромбоцитарный гемостаз. — С-Петербург, 2000. — 222 с.
18. Патент на изобретение № 19446 Способ диагностики наличия латентной сочетанной экстрагенитальной хламидийной, герпесвирусной и стрептококковой инфекции у девочки-подростка, выданный Национальным центром интеллектуальной собственности в соответствии с Законом Республики Беларусь «О патентах на изобретение, полезные модели, промышленные образцы» 28.05.2015.

A METHOD OF DIAGNOSING THE PRESENCE OF CONCOMITANT EXTRAGENITAL LATENT CHLAMYDIA, HERPES AND STREPTOCOCCAL INFECTIONS IN ADOLESCENT GIRLS

Zubovskaya E.T., Devyaltovskaya M.G., Mitroshenko I.V., Vilchuk V.K.,
Bobovich A.A., Guschinskaya M.G.

GU "Republican Scientific and Practical Centre" Mother and Child "
Minsk, Belarus

Summary. The authors studied the link aggregation of platelets and the presence of concomitant extragenital latent chlamydia, herpes and streptococcal infection in adolescent girls with somatoform dysfunction of the autonomic nervous system. The regularity of changes in indicators agregatogramm and results of studies of blood serum for the presence of chlamydia, herpes and streptococcal infection in adolescent girls with somatoform dysfunction of the autonomic nervous system. The results of the research received a patent for the invention.

Key words: adolescent girls, infection, platelet aggregation.

СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНОЧНОЙ ФУНКЦИИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С НЕОНАТАЛЬНОЙ ЖЕЛТУХОЙ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ХОЛЕСТАЗОМ

Капура Н.Г., Гнедько Т.В., Берестень С.А.

Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»
Минск, Беларусь

Резюме. Изучен комплекс биохимических показателей крови у недоношенных новорожденных с патологической желтухой, обусловленной холестазом. Биохимический синдром холестаза, сопровождающийся повышением уровня прямого билирубина более чем в 5 раз выше нормы вместе с повышением активности печеночных ферментов и снижением белково-синтетической функции печени следует рассматривать как признак нарушения гепато-биллиарной функции печени и относить в группу риска по развитию печеночной недостаточности.

Ключевые слова: недоношенные, неонатальные желтухи, биохимические показатели, неонатальный холестаз.

Введение. Одним из органов, который часто вовлекается в патологический процесс при различных заболеваниях у новорожденных, является печень. Патология печени у новорожденных представляет собой следствие воздействия различных факторов, в том числе инфекционных, как в периоде внутриутробной жизни, так и после рождения [1]. Заболевания гепато-биллиарной системы могут быть обусловлены преимущественным поражением гепатоцитов, а также внутри— и внепеченочных желчных протоков. Внутриутробные инфекции и сепсис часто вызывают поражение печени с развитием гепатита и печеночной недостаточности (ПН). В развитии ПН могут играть роль и такие возбудители инфекций, как *Listeria monocytogenes*, грибы рода *Candida*, парвовирусы [2, 3]. Генетические и врожденные нарушения метаболизма протекают также с вовлечением в патоло-

гический процесс печени (галактоземия, муковисцидоз, тирозинемия, дефицит антитрипсина и др.). По некоторым данным, именно эти заболевания являются одной из частых причин ПН у новорожденных и детей первого года жизни [4].

Поражение печени у новорожденных, сопровождающееся желтухой, наблюдается при вирусном, а также фетальном или неонатальном гепатите. При развитии сепсиса новорожденного причиной гепатита могут быть также условно-патогенные микроорганизмы. Нарастание интенсивности желтухи, ее зеленоватый оттенок наряду с увеличением размеров печени, появлением ахолии стула и темного цвета мочи свидетельствуют о нарушении экскреторной функции гепатобиллиарной системы — неонатальном холестазах.

Печеночные желтухи являются результатом нарушения функции гепатоцитов с нарушением всех этапов внутриклеточного обмена билирубина. Основными причинами этого вида желтух являются инфекционные и токсические поражения печени. В большинстве случаев неонатальный гепатит рассматривается как одно из проявлений генерализованной инфекции. Обнаружение признаков инфекционного процесса и характерного для данной инфекции симптомокомплекса является необходимым условием для диагностики гепатита.

При метаболических нарушениях, также как и при инфекционных болезнях, существует характерный для каждого заболевания симптомокомплекс, играющий ведущую роль в диагностике. Учитывая высокую эффективность диетотерапии при галактозе, фруктоземии и в меньшей степени при тирозинемии, обследование на эти болезни следует проводить всем новорожденным с синдромом холестаза.

Внутриутробные гепатиты, обусловленные вирусами (герпеса, цитомегалии), токсоплазмой, листерией и другими возбудителями, требуют специфического лечения в зависимости от этиологии. При сепсисе симптомы токсического повреждения печени исчезают под влиянием антибактериальной терапии.

Кроме уровня билирубина, большое диагностическое значение имеют другие биохимические показатели, характеризующие функцию печени. К таким показателям относится γ -глутамилтранспептидаза (ГГТП), α -гидроксибутиратдегидрогеназа (α -ГБДГ), HDL-холестерин (липопротеиды высокой плотности) и LDL-холестерин (липопротеиды низкой плотности) и триглицериды.

Цель исследования: изучить комплекс биохимических показателей крови у недоношенных новорожденных с неонатальной желтухой, обусловленной холестазами и определить младенцев с критериями нарушения функции печени.

Материал и методы. Обследованы 39 недоношенных младенцев с неонатальной желтухой, обусловленной холестазами, находящихся на лечении в Республиканском научно-практическом центре «Мать и дитя».

Проведено изучение течения неонатального периода, структуры заболеваний у обследованных детей, проанализирована длительность течения желтухи, комплекс биохимических показателей в динамике неонатального периода (на 1, 3–4 и 5–7 сутки жизни).

По разработанному протоколу комплексного обследования детей с неонатальными желтухами были определены дополнительные биохимические показатели для оценки печеночной функции (лактатдегидрогеназа (ЛДГ), щелочная фосфатаза (ЩФ), γ -глутамилтранспептидаза (ГГТП), α -гидроксибутиратдегидрогеназа (α -ГБДГ), холестерин, липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), триглицериды) [5]. Определение биохими-

ческих показателей проводили турбидиметрическим методом на аппарате «Hitachi»-911 (Германия-Япония) наборами фирмы «Sprinreact» и др.

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. Все дети с патологической желтухой родились от матерей с отягощенным соматическим или акушерско-гинекологическим анамнезом.

Средняя масса тела при рождении у младенцев составляла $2560,50 \pm 126,96$ г, длина $44,60 \pm 0,83$ см. Средний гестационный возраст составлял $35,10 \pm 0,49$ недель. Оценка состояния по шкале Апгар составляла $7,23 \pm 0,23$ баллов на первой минуте и $8,11 \pm 0,08$ балла на 5-й минуте. У каждого третьего младенца (33,3%) имела место асфиксия в родах, что потребовало проведения ИВЛ в первые минуты жизни. Тяжелое состояние наблюдалось почти у каждого второго младенца (39%), а состояние средней тяжести отмечалось с 7-х суток ($6,80 \pm 1,17$ суток).

Основным диагнозом у обследованных детей с патологической желтухой была врожденная инфекция — 46,5% и врожденная пневмония — 31,0%. Неонатальная желтуха была установлена в качестве основного диагноза только в 3-х случаях, а в каждом третьем случае (33%) — в качестве осложнения.

Сроки появления желтухи у обследованных новорожденных отмечены на 3– и сутки жизни ($3,00 \pm 0,05$ суток). Длительность желтухи составляла по средним данным $25,48 \pm 1,16$ суток (13–44 суток), исчезновение в среднем на $19,00 \pm 0,74$ сутки.

Кроме клинических симптомов, отмечалась динамика уровня билирубина и его фракций по результатам биохимического анализа крови. При оценке печеночной функции были определены дополнительные биохимические константы крови у обследованных детей в динамике раннего неонатального периода. Данные представлены в таблице.

При исследовании биохимических параметров крови у обследованных детей уровень общего белка и альбумина в первые сутки жизни соответствовал возрасту. На 3–4 сутки содержание общего и непрямого билирубина значительно повысилось ($P < 0,001$) и было существенно выше нормы, но максимальный показатель отмечен на 5–7 сутки ($234,38 \pm 7,63$ мкмоль/л). Показатель прямого билирубина достоверно возрос уже к 3–4 суткам жизни и продолжал значительно нарастать в динамике к 5–7 суткам ($P < 0,001$). Активность АЛТ и АСТ по средним данным была в пределах нормативных показателей. Уровень ЛДГ в динамике повысился и к 5–7 суткам превышал нормативный показатель. На протяжении анализируемого периода значительно повысился и уровень ГБДГ ($P < 0,001$), который значительно превышал норму. Концентрация ЩФ и ГГТП в динамике также достоверно увеличилась ($P < 0,01$ и $P < 0,001$) и превышала нормативный показатель. Вместе с тем, к 5–7 суткам жизни отмечен повышенный уровень триглицеридов ($0,93 \pm 0,03$ ммоль/л, $P < 0,001$), а показатели холестерина, ЛПВП и ЛПНП также существенно повысились ($P < 0,001$).

Таблица — Биохимические показатели крови у обследованных детей с патологической желтухой в динамике раннего неонатального периода

Показатели	I группа (n=39)			
	1 сутки	3–4 сутки	5–7 сутки	P
Общий белок, г/л	45,76±1,36	46,72±1,94	48,26±1,26	P ₂₋₄ >0,05
Альбумин, г/л	30,69±1,06	28,56±0,84	27,90±0,62	P ₂₋₄ <0,05
Общий билирубин, мкмоль/л	43,93±2,89	194,09±11,37	234,38±7,63	P ₂₋₃ <0,001 P ₃₋₄ <0,01
Непрямой билирубин, мкмоль/л	36,22±2,55	169,22±12,07	203,68±9,25	P ₂₋₃ <0,001 P ₃₋₄ <0,05
Прямой билирубин, мкмоль/л	10,12±0,97	25,45±3,77	33,45±3,45	P ₂₋₃ <0,001 P ₂₋₄ <0,001
АЛТ, МЕ/л	15,49±2,05	25,59±3,22	47,86±4,33	P ₂₋₃ <0,01 P ₂₋₄ <0,001
АСТ, МЕ/л	60,76±5,59	49,30±3,77	47,86±4,33	P ₂₋₄ > 0,05
ЛДГ, МЕ/л	981,33±43,60	1057,06±42,55	1035,23±32,91	P ₂₋₄ >0,05
ЩФ, МЕ/л	173,31±22,26	396,75±38,65	505,16±56,72	P ₂₋₃ <0,01 P ₂₋₄ <0,01
ГГТП, МЕ/л	110,40±2,28	198,03±15,64	164,66±16,10	P ₂₋₃ <0,001 P ₂₋₄ <0,001
ГБДГ, МЕ/л	424,48±30,91	462,35±12,33	601,95±41,66	P ₂₋₃ <0,01 P ₂₋₄ <0,001
Триглицериды, ммоль/л	0,63±0,01	0,70±0,09	0,93±0,03	P ₂₋₄ <0,001
Холестерин, ммоль/л	2,10±0,14	3,17±0,13	3,18±0,09	P ₂₋₃ <0,001 P ₃₋₄ <0,001
ЛПВП, ммоль/л	0,90±0,08	0,93±0,04	1,70±0,05	P ₂₋₄ <0,001 P ₃₋₄ <0,01
ЛПНП, ммоль/л	0,95±0,09	1,03±0,05	1,66±0,06	P ₂₋₄ <0,001 P ₃₋₄ <0,001

Таким образом, отмеченное значительное повышение прямой фракции билирубина, уровня ЩФ, а также ферментов печени, таких как ЛДГ, ГГТП, ГБДГ и показателя триглицеридов свидетельствуют в пользу неонатальной желтухи, обусловленной холестазом.

Проведенные исследования показали, что нарушения билирубинового обмена у младенцев с патологической желтухой, обусловленной холестазом сопровождаются существенными изменениями и других биохимических констант.

При проведении индивидуального анализа у детей с патологической желтухой в каждом пятом случае отмечен повышенный уровень ферментов ГГТП 8 (20,5%) и в каждом третьем случае — ЛДГ 11(28%). Повышение уровня α -ГБДГ отмечено у 7 (17,9%), триглицеридов и ЩФ в 10 случаях (25,6%). В то же время в 6 (15,4%) случаях наблюдалось умеренное повышение показателей АЛТ и АСТ и в одном случае значительное — в 2 раза выше нормативных показателей. Очевидно, повышение ферментов ЩФ, ГГТП, ГБДГ, триглицеридов и умеренное повышение ферментов АЛТ и АСТ наблюдалось в случаях, связанных с холестазом, синдромом стужения желчи, а значительное повышение

аминотрансфераз АЛТ и АСТ наблюдалось в случае, связанном с поражением гепатоцитов.

На основании клинико-биохимических показателей, свидетельствующих о поражении печени и согласно критериев степени тяжести ПН у новорожденных [6] выделены 6 новорожденных с нарушением функции печени. Эти дети родились в сроке гестации $Me=35$ (31,0–36,0) недель беременности. Средняя масса тела этих младенцев при рождении составляла $Me=1880,0$ (1590,0–2290,0) г, длина $Me=30$ (29–30,0) см, окружность головы $Me=32$ (30,0–36,0) см, окружность груди $Me=30$ (29–30,0) см. Оценка по шкале Апгар составила $6,60 \pm 0,87$ баллов при рождении, а через 5 минут 8/ИВЛ.

Желтуха у большинства новорожденных имела желто-лимонный характер. Из биохимических показателей у 5 новорожденных отмечалось значительное увеличение прямого билирубина до $Me=39,68$ (35,05–48,30) мкмоль/л. Среди остальных маркеров отмечалось повышение ЩФ до $Me=494$ (426–598,9) МЕ/л и ГГТП до $Me=290,4$ (29,85–530,35) МЕ/л. Повышение аминотрансфераз АЛТ и АСТ было незначительным и носило обратимый характер к моменту выписки.

Таким образом, у этих младенцев имеется только нарушение экскреторной функции печени, что соответствует печеночной недостаточности легкой степени и является компенсаторной.

Основным диагнозом у новорожденных была внутриутробная инфекция: ВУИ БДУ –3 случая, в одном случае — врожденная цитомегаловирусная инфекция (ВЦМВИ) и в другом случае — врожденный сепсис, септикопиемия.

У одного младенца нарушение экскреторной функции печени сопровождалось и значительным повышением активности трансаминаз (АЛТ до 133 МЕ/л и АСТ до 121,6 МЕ/л). Кроме того, одновременно в крови отмечено снижение общего белка до 37 г/л и альбумина до 26 г/л. В клинике отмечалась гепатомегалия и явления геморрагического синдрома. Основной клинический диагноз: ВЦМВИ (врожденный гепатит, пневмония, микроальцины почек). В данном случае имеет место нарушение экскреторной функции в сочетании с умеренным нарушением белково-синтетической функции печени, что соответствует печеночной недостаточности средней степени тяжести и является субкомпенсированной.

Следовательно, среди причин, которые могли вызвать печеночную дисфункцию во всех случаях была врожденная инфекция, при этом в 2-х случаях установленного генеза — ВЦМВИ.

Таким образом, биохимический синдром холестаза у младенцев, сопровождающийся повышением уровня прямого билирубина более чем в 5 раз выше нормы, активности щелочной фосфатазы и γ -глутамилтранспептидазы в крови, повышении активности АЛТ и АСТ при отношении >1 и нарушением синтетической функции печени следует рассматривать как признак нарушения гепато-билиарной функции печени и относить в группу риска по развитию печеночной недостаточности.

Выводы. На основании полученных данных были сделаны следующие выводы:

1. Новорожденных с уровнем конъюгированного билирубина более чем в 5 раз выше нормы (25,5 мкмоль/л) следует относить в группу риска по развитию печеночной недостаточности.

2. Выделение новорожденных с возможной патологией печени следует проводить на основании клинико-биохимических показателей независимо от этиологии заболевания.

3. Использование клинико-диагностических критериев степени тяжести печеночной недостаточности у новорожденных позволяет определить степень поражения печени и своевременно начать адекватное лечение.

Литература

1. Орехов, К.В. Внутритрубные инфекции и патология новорожденных / К.В. Орехов. — Москва: Медпрактика-М, 2002. — 252 с.

2. Fischler, B. Aetiological factors in neonatal cholestasis / B. Fischler, N. Papadogiannakis, A. Nemeth // Acta Paediatr. — 2001. — Vol. 90, № 1. — P. 88–92.

3. Metzman R., Anand A., Degiulio P.A. Hepatic disease associated with intrauterine parvovirus B19 infection in a newborn premature infant. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 1989; 9: 112–117.

4. Durand P., Debray D., Mandel R., Baujard C. et al. Острая печеночная недостаточность у детей первого года жизни; 14-летний опыт работы педиатрического центра трансплантации печени. Вopr. совр. педиатрии. 2002; 1(3): 12–17.

5. Оценка печеночной функции у новорожденных с неонатальными желтухами / Гнедько Т.В., Берестень С.А., Кухтик О.В. // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности. — Минск. — 2011. — С. 200–203.

6. Кирилочев, О.К. Клинико-лабораторная диагностика печеночной недостаточности у новорожденных // Клиническая лабораторная диагностика. — 2008. — №5. — С.19–20; 37–38.

STATUS OF LIVER FUNCTION IN PREMATURE INFANTS WITH NEONATAL JAUNDICE CAUSED BY CHOLESTASIS

Kapura N.G., Gnedko T.V., Beresten S.A.

Republican Scientific and Practical Centre “Mother and Child”, Minsk, Belarus

Summary: The complex biochemical blood parameters in premature infants with pathologic jaundice caused by cholestasis. The biochemical cholestasis syndrome, accompanied by increased levels of direct bilirubin more than 5 times higher than the norm, along with an increase in liver enzymes and decreased protein-synthetic function of the liver should be considered as an indication of hepato-biliary disorders of the liver and to refer to the risk of developing liver failure.

Key words: premature, neonatal jaundice, biochemical parameters, neonatal cholestasis.

НАРУШЕНИЯ ОСАНКИ У ДЕТЕЙ

Криштафович А.А., Девялтовская М.Г.

Республиканский научно-практический центр “Мать и дитя”, г. Минск

Резюме: Представленные результаты обзора литературы свидетельствуют о необходимости разработки и внедрения в практическое здравоохранение компьютерных программ диагностики и лечения нарушений осанки у детей с примене-

нием метода компьютерной стабилόμεрии с целью снижения заболеваемости и инвалидности.

Ключевые слова: осанка, нарушения, диагностика, лечение.

Цель: представить результаты обзора отечественной и зарубежной литературы о нарушениях осанки у детей.

Осанка является комплексным показателем состояния здоровья и гармоничного физического развития [1]. В современной популяции детей дошкольного и младшего школьного возраста нарушения осанки имеют от 60 до 80% детей [2, 3]. По сравнению с шестидесятыми годами прошлого столетия число детей, имеющих особенности осанки, увеличилось в три раза [4]. Это связано не только с улучшением диагностики, но и с ухудшением физического здоровья, с возрастающей гиподинамией, совпадающей с периодом активного роста детей [5]. МКБ-10 объединяет 17 видов функциональных нарушений осанки у детей и подростков вплоть до ювенильного остеохондроза.

Дефекты осанки развиваются из-за слабости мышц, участвующих в поддержании мышечного корсета [6]. Наиболее постоянными и ведущими симптомами у детей при нарушениях осанки являются асимметрия положения плечевого и тазового пояса, изменение физиологических изгибов позвоночника, боковое искривление позвоночника в вертикальном положении обследуемого. Патологическая осанка может улучшаться или ухудшаться в зависимости от условий, состояния организма ребенка, физической подготовки и других факторов [7].

Актуальность этой проблемы обусловлена не столько фактом наличия нарушения осанки ребенка, сколько неблагоприятным прогнозом, связанным с последствиями для всего организма в целом. В научной литературе представлены доказательства роли нарушений осанки в формировании структурных деформаций позвоночника и болевых синдромов, которые приводят к формированию патологических двигательного и статического стереотипов [8, 9]. На их фоне развиваются функциональные суставные блокады, изменяющие биомеханику позвоночника, что приводит к развитию дегенеративно-дистрофических изменений в межпозвоночных дисках и связочно-суставном аппарате [10]. Как следствие, развивается остеохондроз, стойкий болевой синдром, формируются грыжи межпозвоночных дисков, которые могут приводить к инвалидности [11–13]. Прогрессирование нарушений осанки ведет к изменению топографии органов грудной клетки, брюшной полости, недостаточной подвижности диафрагмы и уменьшению колебаний внутригрудного и внутрибрюшного давления. Это отрицательно сказывается на функции органов дыхания, сердечно-сосудистой, пищеварительной и центральной нервной систем [14, 15].

Ранняя диагностика нарушений осанки общепринятыми способами затруднена из-за субъективности получаемых данных. В научно-методической литературе основное внимание в восстановлении нормальной осанки у детей уделяется лечебной физической культуре. Многие работы приводят данные о коррекции уже патологических искривлений позвоночника [16]. Единичные исследования посвящены использованию других форм реабилитации [17, 18].

В связи с этим возникает необходимость поиска новых подходов к ранней диагностике и лечению нарушений осанки у детей. С нашей точки зрения одним из таких может быть использование метода компьютерной стабилόμεрии для ранней диагностики нарушения функции равновесия и координации и их лечения.

Заключение. Представленные результаты обзора литературы свидетельствуют о необходимости разработки и внедрения в практическое здравоохранение компьютерных программ диагностики и лечения нарушений осанки у детей с применением метода компьютерной стабилометрии с целью снижения заболеваемости и инвалидности.

Литература

1. Аболишин, А.Г. Физическая реабилитация детей среднего школьного возраста с нарушением осанки: дис. ...канд. пед. наук: 13.00.04 / А.Г. Аболишин. — Малаховка, 2005. — 136 с.
2. Hasler, C. Pediatric spinal injuries / C. Hasler, B. Jeanneret // *Orthopäde*. — 2002. — Vol. 31, № 1. — P. 65–73.
3. Коррекция нарушений осанки у школьников: метод. рекомендации / науч. ред. Г.А. Халемский. — СПб.: ДЕТСТВО-ПРЕСС, 2001. — 64 с.
4. Баландина, В.П. Формирование правильной осанки / В.П. Баландина, Е.К. Вавилова // *Дошкольное воспитание*. — 1984. — № 2. — С. 35–38.
5. Cullen, K. Back to abdominals / K. Cullen // *World fitness idea. The experience. Convention guide*. IDEA, Las Vegas, Nevada. — 1999. — July 27–30. — P. 98–105.
6. Левит, К. Мануальная медицина: пер. с нем. / К. Левит, Й. Захсе, В. Янда. — М.: Медицина, 1993. — 512 с.
7. Kovalenko, K.N. The correction of angular kyphosis in children with spinal tuberculosis / K.N. Kovalenko, A.Yu. Mushkin // -th Annual Meeting of the European Spine Society. — Kos, Greece — 1997. — P. 24–25.
8. Stokes, L.A. Changes in shape of the adolescent idiopathic scoliosis curve after surgical correction / L.A. Stokes, P.J. Ronchetti, D.D. Aronsson // *Spine* — 1999. — P. 1032–1037.
9. Иванова, О.М. Правовые проблемы охраны здоровья / О.М. Иванова // *Право и политика*. — 2007. — № 3. — С. 109–113.
10. Малявкина, С.А. Возможности функционального ультрасонографического и доплеро-графического исследований в диагностике нарушений кровотока в вертебральных артериях / С.А. Малявкина, А.Ю. Кинзерский // *Хирургия позвоночника*. — 2006. — № 1. — С. 72–76.
11. Danielsson, A.J. What impact does spinal deformity correction for adolescent idiopathic scoliosis make on quality of life? / A.J. Danielsson // *Spine*. — 2007. — Sep. 1, 32. — P. 101–108.
12. Амджау, А.Х. Физиолого-биомеханические нарушения опорно-двигательного аппарата у детей со сколиотической осанкой: автореф. дис. ...канд. биол. наук / А.Х. Амджау. — Краснодар, 2003. — 25 с.
13. Бубновский, С.М. Профилактика заболеваний костно-мышечной системы у школьников средствами кинезитерапии: дис. ...докт. мед. наук / С.М. Бубновский. — М., 2007. — 336 с.
14. Cutts, S. Assessment and treatment of scoliosis / S. Cutts, D. Clark // *Practitioner*. — 2002. — Vol. 246, № 163. — P. 513, 516–521.
15. Батршин, И.Т. Разновысокость нижних конечностей с перекосом таза и фронтальная деформация позвоночника / И.Т. Батршин, Т.Н. Садовая // *Хирургия позвоночника*. — 2007. — № 3. — С. 39–44.
16. *Позвоночник ключ к здоровью* / П.С. Брэгг [и др.]. — СПб.: Диамант, Лейла, 2002. — С. 212–226
17. Морозова, Т.С. Эффективность применения плавания в физической реабилитации школьников с нарушениями осанки: дис. ...канд. пед. наук: 13.00.04 / Т.С. Морозова. — М., 2003. — 136 с.
18. Гутерман, Т.А. Дифференцированная коррекция нарушений осанки у детей 6–7 лет средствами оздоровительной физической культуры: дис. ...канд. пед. наук: 13.00.04 / Т.А. Гутерман. — Краснодар, 2005. — 174 с.

INCORRECT POSTURE IN CHILDREN

Kryshatovich A., Devyaltovskaya M.

Republican Scientific and Practical Center «Mother and child», Minsk

Summary: The presented results of a literature review highlight the need for development and implementation of the diagnosis software and treatment of disorders of posture using of computer stabilometry method with the aim of decrease morbidity and disability in children.

Keywords: posture, disorders, diagnosis, treatment.

ОБОСНОВАНИЕ ВНЕДРЕНИЯ СИМУЛЯЦИОННОГО ОБУЧЕНИЯ ОСНОВАМ НЕОНАТОЛОГИИ В ПЕДАГОГИЧЕСКУЮ ПРАКТИКУ

**Прилуцкая В.А., Сапотноцкий А.В., Горячко А.Н., Бутыгина В.Л.,
Уварова Е.В.**

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

Резюме. Проведено анкетирование студентов пятого и шестого курсов педиатрического факультета относительно учебных занятий по неонатологии. Внедрение занятий на учебно-тренировочных муляжах считают важным для улучшения учебного процесса большинство опрошенных. Развитие симуляционного обучения в неонатологии представляется наиболее важным для оптимизации занятий по курсу неонатологии.

Ключевые слова: неонатология, практические занятия, анкетирование, симуляционное обучение.

Введение. В Республике Беларусь в последние годы достигнуты большие успехи в снижении младенческой смертности. Это увеличивает необходимость подготовки квалифицированных, адаптированных к современным условиям работы медицинских кадров [2]. В последние десятилетия неонатология выделилась в отдельную научную дисциплину, которая очень динамично развивается.

В настоящее время в разных странах мира активно внедряется симуляционное обучение на тренировочных манекенах и муляжах [1]. В 2015–2016 учебном году с открытием лаборатории практического обучения в БГМУ начаты занятия со студентами 6 курса педиатрического факультета. В рамках 18–дневного цикла по неонатологии проводятся 2 занятия в педиатрическом модуле лаборатории, где на манекенах отрабатываются практические навыки интубации трахеи, катетеризации пупочной вены, вспомогательной вентиляции мешком Амбу, непрямого массажа сердца у новорожденных. На компьютеризированных манекенах разбираются клинические ситуации по первичной реанимации новорожденных.

Цель настоящего исследования — выявить основные тенденции изучения неонатологии студентами пятого и шестого курсов педиатрического факультета для разработки направлений оптимизации педагогического процесса

Материалы и методы. Проведено анонимное анкетирование 200 студентов педиатрического факультета, проходивших обучение на 1-й кафедре детских болезней БГМУ в 2013–2015 годах, среди которых было 97 студентов пятого курса и 103 студента шестого курса. Анкета включала 9 вопросов с несколькими возможными ответами относительно учебных занятий по неонатологии. Допускались множественные ответы, дополнительно было предложено несколько вопросов, предполагающих возможность самостоятельных вариантов ответов. Статистическая обработка материала проведена при помощи пакета программ «Microsoft Excel».

Результаты и обсуждение. Данные анализа анкетирования показали, что имеют желание в дальнейшем работать врачами-неонатологами 40% опрошенных. Интерес к изучению курса неонатологии обусловлен возможностью использования знаний в своей жизни (75% студентов), повышением профессионального уровня, как врача-педиатра (около 70% студентов). Подготовка к экзамену являлась мотивацией к обучению для четверти опрошенных.

Считают необходимым при изучении курса неонатологии повторение материала по пропедевтике детских болезней и патологической физиологии около 80%, по акушерству около 75% опрошенных, по биохимии — около 25%.

Для подготовки к занятиям более 95% студентов как пятого, так шестого курса используют учебник «Неонатология» под редакцией А.К.Ткаченко и соавт. (2009). Широко применяются материалы интернета: учебно-методический комплекс интранета сайта БГМУ используют более двух третей студентов, другие материалы из интернет-источников — около 60%.

Значительной трудностью в изучении неонатологии около 30% студентов как пятого, так и шестого курса назвали запоминание большого объема новой информации. Однако на шестом курсе 45% опрошенных отметили малую наглядность материала, при том что на пятом такой вариант ответа выбрали только около 30% студентов. Также представляет трудность для трети опрошенных необходимость освоения практических навыков.

Внедрение занятий на учебно-тренировочных муляжах для оптимизации учебного процесса по курсу неонатологии считают важным более 80% студентов пятого курса и 98% студентов-выпускников. Также 55% студентов пятого курса и более 90% шестикурсников хотели бы уделять больше времени на занятиях непосредственно отработке практических навыков. Также студенты шестого курса в 2 раза чаще изъявили желание на практических занятиях разбирать ситуационные задачи: 60% студентов-выпускников и только 30% студентов 5 курса. Большинство опрошенных признают важность тестового контроля знаний.

В настоящее время в учреждениях здравоохранения работают 40% опрошенных студентов, в коммерческих медицинских учреждениях — не более 5%, не в медицинских организациях около 10%. В специализированных отделениях, оказывающих помощь новорожденным детям, работают по совместительству 8 пятикурсников и 13 студентов шестого курса.

Заключение. Выявленные при анкетировании тенденции в изучении неонатологии студентами педиатрического факультета обосновывают важность внедрения симуляционного обучения на тренировочных манекенах и муляжах для оптимизации педагогической практики. В процессе первого опыта симуляционного обучения выявлено его стимулирующее влияние к углубленному изучению неонатологии, а также возможности оптимизации учебного процесса.

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. Эссе в историю. / А.В. Сукало, Г.Ф. Елиневская, А.К. Ткаченко, В.А. Прилуцкая // Медицинский журнал. — 2013. — № 3. — С.143–145.

CONSIDERATIONS FOR INTRODUCTION OF SIMULATION TRAINING IN THE TEACHING PRACTICE IN NEONATOLOGY

Prilutskaya V.L., Sapotnitski A.V., Haraychka A.N., Butygina V.L., Uvarova E.V.
Belorussian State Medical University, Minsk, Belarus

Summary. A survey of fifth and sixth courses students of pediatric faculty regarding the training sessions on neonatology. Implementation of simulation training at the moulages believe it is important to improve the learning process, most of the respondents. Developing of a simulation training in neonatology is the most important lessons to optimize the quality of neonatology workshops.

Key words: neonatology, workshops, surveys, simulation training.

ВЛИЯНИЕ ГИПЕРБАРИЧЕСКОЙ ОКСИГЕНАЦИИ НА СОКРАТИТЕЛЬНУЮ СПОСОБНОСТЬ СЕРДЦА У МЛАДЕНЦЕВ С ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ

Симченко А.В., Девялтовская М.Г.

Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»

Резюме. Гипербарическая оксигенация проведена 37 младенцам с диагнозом «Энцефалопатия новорожденного гипоксически-ишемического генеза». Установлено достоверное улучшение сократительной способности миокарда, которое выразилось в повышении сердечного выброса, максимальной скорости кровотока, минутного расстояния, увеличении объема выброса.

Ключевые слова: гипоксия, гипербарическая оксигенация, преходящая ишемия миокарда, ультразвуковое доплеровское сканирование.

Введение. Внутриутробное развитие и рождение — наиболее ответственные периоды в формировании всех составляющих здоровья ребенка [1]. Пре- и перинатальная гипоксия занимает ведущее место среди факторов, приводящих к нарушениям неонатальной и постнатальной адаптации, дефектам дальнейшего развития ребенка и ранней инвалидности [3]. Более 60 % заболеваний ЦНС детского возраста напрямую связаны с гипоксией плода или опосредованы ею. Более половины всех случаев энцефалопатий обусловлено не острой гипоксией в родах, а длительной хронической гипоксией плода и новорожденного.

Перинатальные поражения нервной системы (ППНС) — группа патологических состояний, представляющих одну из основных проблем в неонатальной неврологии. Термин ППНС используется на территории стран СНГ, за рубежом при-

меняется диагноз «гипоксически-ишемическая энцефалопатия» (ГИЭ) (neonatal hypoxic-ischemic cerebral injury).

ГИЭ — это поражение головного мозга у новорожденных, сопряженное с нарушениями церебральной перфузии и цереброваскулярной ауторегуляции, характеризующееся комплексом различных метаболических расстройств (низкое поступление субстрата глюкозы, лактат-ацидоз, накопление свободных радикалов и токсичных возбуждающих аминокислот).

В последние годы большой интерес вызывает состояние сердечно-сосудистой системы у новорожденных после перенесенной ими хронической внутриутробной, интранатальной или сочетанной (перинатальной) гипоксии (транзиторная постгипоксическая ишемия миокарда).

Гипоксия плода приводит к нарушению вегетативной регуляции коронарных сосудов, ухудшению энергетического обмена с резким уменьшением образования макроэргических соединений в митохондриях кардиомиоцитов и клетках синусового узла. Ацидоз, гиперкатахоламинемия, гипогликемия, ухудшение реологических свойств крови являются определяющими в патогенезе гипоксического поражения сердечно-сосудистой системы у новорожденного и служат причиной снижения сократительной функции миокарда и нарушения нормального функционирования синусового узла [10].

Одним из перспективных способов комплексного лечения ряда патологических состояний, вызванных гипоксией, является гипербарическая оксигенация. В основе метода лежит значительное увеличение кислородной емкости за счет полного насыщения гемоглобина кислородом и увеличения количества растворенного кислорода в жидких средах организма (кровь, лимфа, тканевая жидкость) при дыхании кислородом под повышенным давлением в барокамере. Метод позволяет поддержать в организме адекватный метаболизм, стабильный газовый состав крови и кислотно-основное состояние, сохранить нормальный сердечный выброс, оказывает анаболический эффект, нормализует ликвородинамику.

Пациенты и методы исследования. Гипербарическая оксигенация применялась в комплексной терапии у 37 детейвозрасте от 7 дней до 45 дней жизни, которые имели диагноз «Энцефалопатия новорожденного гипоксически-ишемического генеза» (ЭПН). Исследуемые дети получали сеансы гипербарической оксигенации в составе комплексного лечения. Подбор режима баротерапии проводился индивидуально. Первые три сеанса являлись пробными. Стартовые параметры: давление — 20–30 кПа, продолжительность — 30 мин.

Детям проводилось ультразвуковое доплеровское сканирование до начала терапии и по окончании курса ГБО.

Результаты и обсуждения. ЭПН проявлялась следующими синдромами: синдром угнетения ЦНС — у 23 детей (62%); синдром возбуждения ЦНС — у 14 (38%). Нарушение мозгового кровообращения вследствие хронической гипоксии имели 23 ребенка (62%). Умеренную асфиксию при рождении перенесли 8 детей (22%).

Диагноз «Преходящая ишемия миокарда»(Р 29.4). имели 84% детей, синдром дезадаптации сердечно-сосудистой системы выявлен у 5 младенцев — 13,5%.

Основные клинические проявления гипоксического поражения сердечно-сосудистой системы у новорожденных: бледность кожных покровов и акроцианоз, наличие «мраморного» рисунка выявлены у 12 младенцев, тахипноэ обнару-

жено у 6 детей, приглушение или глухость сердечных тонов выявлялось при аускультации у 14 новорожденных, акцент II тона над легочной артерией — у 1 ребенка, систолический шум зафиксирован у 9 младенцев, нарушения ритма сердца — у 1 ребенка.

Таблица 1 — Показатели гемодинамики у обследуемых детей (n=37) до начала курса ГБО и после его окончания

Показатель гемодинамики	M±SD До начала ГБО	M±SD После окончания ГБО	p
CO	0,9 (0,65–1,0)	1,2 (1,0–1,4)	0,0001
CI	3,7 (2,9–4,0)	5,1 (4,3–5,8)	0,0001
Vpk	0,99 (0,86–1,2)	1,25 (1,1–1,4)	0,0015
MD	20 (17–24)	25 (22–28)	0,003
SV	6,5 (5,2–8,4)	8,1 (6,5–9,4)	0,001
SVI	27,5 (22,0–34,0)	33 (29,0–38,0)	0,0007
SVR	5313,0 (3968,0–6138,0)	4380,0 (3804,0–5336,0)	0,190
SVRI	1152,0 (1000,0–1413,0)	1061,0 (937,5–1203,0)	0,190
DO2	206,7 (164,2–258,2)	257,3 (197,8–282,2)	0,0085
DO2I	895,8 (687,4–1019,07)	1013,04 (841,5–1181,9)	0,0085

Примечания:

CO — сердечный выброс (л/мин),

CI — сердечный индекс (л/мин/м²),

Vpk — максимальная скорость кровотока на аортальном клапане (м/сек),

MD — расстояние в минуту (м/мин),

SV — объем выброса (см³), SVI — индекс объема выброса (мл/мм²),

SVR — системное сосудистое сопротивление (ds cm-5),

SVRI SVR Index — индекс системного сосудистого сопротивления (ds cm-5m²),

DO2 — доставка кислорода к тканям (мл/мин),

DO2I — показатель доставки кислорода к тканям в пересчете на площадь тела (мл/мин/м²).

У исследуемых пациентов отмечалось изменение следующих показателей: сердечный выброс и сердечный индекс снижен у 26 (70,2%) младенцев, объем выброса и индекс объема выброса — у 20 (54,1%) пациентов. Системное сосудистое сопротивление повышено у 11 (29,7%) детей. Комплексный анализ гемодинамических показателей у исследуемых пациентов говорит о снижении сократительной способности сердца. Выявлено изменение показателей доставки кислорода к тканям: снижение зафиксировано у 14 (37,8%) младенцев, 21 (56,7%) ребенок имел пограничные значения.

Минутное расстояние находилось у всех младенцев в пределах референтных значений, что позволило оценить тип кровообращения у всех пациентов как нормодинамический.

После проведения курса гипербарической оксигенации в составе комплексного лечения зафиксировано достоверное повышение следующих показателей: сердечного выброса (p=0,0001), сердечного индекса (p=0,0001),

максимальной скорости кровотока (p=0,0015), минутного расстояния (p=0,003), объема выброса (p=0,001), индекса объема выброса (p=0,0007). Показа-

тели доставки кислорода к тканям достоверно увеличились у 37 младенцев (100%), $p=0,0085$.

Показатели системного сосудистого сопротивления в начале и в конце курса ГБО достоверных различий не имели.

Заключение. У исследуемых младенцев до начала применения ГБО отмечалось изменение следующих показателей: снижение сердечного выброса, объема выброса, показателя доставки к тканям кислорода. Зафиксировано повышение системного сосудистого сопротивления. Комплексный анализ этих показателей свидетельствует о снижении сократительной способности сердца.

У младенцев, прошедших курс ГБО в составе комплексного лечения наблюдалось достоверное повышение сердечного выброса, объема выброса, минутного расстояния, максимальной скорости кровотока. А также значительное увеличение показателя насыщения тканей кислородом.

Литература

1. Основы кардиологии детского возраста. Справочник / Л.М. Беляева, Д.Ш. Голдовская, Л.Я. Давыдовская. — Минск, 1991.
2. Основы перинатологии: учебник / под ред. Н.П. Шабалова и Ю.В. Цвелева. — М.: МЕДпресса-информ, 2002.
3. Прахов А.В., Гапоненко В.А., Игнашина Е.Г. Болезни сердца плода и новорожденного ребенка. — Н. Новгород, 2001.
4. Пальчик А.Б. Пограничные состояния нервной системы у новорожденных // Педиатрия. — 1998. — № 5. — С. 29–34.
5. Adams J.M. Neonatology. The science and practice of pediatric cardiology / A. Garson, J.T. Bricker, D.G. McNamara. — Philadelphia — London, 2000. — Vol. 3. — P.2477–2489.
6. Белозеров, Ю.М. Детская кардиология / Ю.М.Белозеров. — М.: МЕДпресс-информ, 2004. — 600 с.
7. Гнусаев, С.Ф. Сердечно-сосудистые нарушения у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию // Педиатрия. 2006. № 1 — С. 28–33.
8. Маколкин, В.И. Ишемия миокарда: о понимании механизмов к адекватному лечению / В.И.Маколкин // Кардиология 2000. № 9 — С. 106–119.
9. Леонтьева, И.В. Миокардиодистрофия у детей и подростков /И.В.Леонтьева, С.Е.Лебедева М.: Медицина. 2005. — 114 с.
10. Симонова Л.В., Котлукова Н.П., Гайдукова Н.В. Постгипоксический синдром дезадаптации сердечно-сосудистой системы у новорожденных детей. — Вопросы ранней диагностики и лечения // Детские болезни сердца и сосудов. — 2004. — № 3. — с. 50–55.

THE EFFECT OF HYPERBARIC OXYGEN THERAPY ON CARDIAC CONTRACTILITY IN INFANTS WITH HYPOXIC- ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY

Simchenko A.V., Devyaltovskaya M.G.

Republic Scientific and Practical Centre “Mother and Child”

Summary. Hyperbaric oxygenation held 37 infants with a diagnosis of «neonatal hypoxic-ischemic cerebral injury». Infants, received hyperbaric oxygenation showed a significant increase of central hemodynamics and tissue oxygenation. A significant improvement in myocardial contractility, which results in an increase in cardiac output, the maximum blood flow velocity, min distance, increasing emissions.

МЕТОДИКА СБОРА ДАННЫХ И ПОСТАНОВКА ДИАГНОЗА ГОЛОВНОЙ БОЛИ НАПРЯЖЕНИЯ У ДЕТЕЙ

Смычек В.Б.¹, Филипович Е.К.²

¹*Республиканский научно-практический центр медицинской экспертизы и реабилитации, Минск;*

²*Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск*

Резюме: Данная работа посвящена уточнению диагностических и клинических особенностей головной боли напряжения (ГБН) у детей, а также ведущих факторов, способствующих формированию данной патологии. Результатом проведенного исследования стало введение дополнительных диагностических блоков и создание алгоритма диагностики ГБН у пациентов детского возраста с целью определения этапности и программы терапевтических и реабилитационных мероприятий.

Ключевые слова: головная боль напряжения, диагностика, критерии

Проблема жалоб на частые головные боли является актуальной как за рубежом, так и в нашей стране. В то же время своевременная и правильная нозологическая диагностика боли нередко представляет собой сложную задачу. Методы клинической оценки являются ведущими, что создает определенные трудности для специалистов, особенно в детском возрасте. Любое заболевание — это динамический процесс, в ходе которого совершаются разнонаправленные взаимодействия. У каждого пациента имеются свои премоурбидные биологические и психологические особенности, которые требуют рассмотрения, как на этапе диагностики, так и при принятии решения о назначении терапии.

Головная боль (ГБ) в педиатрии составляет предмет обоснованных с позиции диагностических критериев затруднений в тактике ведения таких пациентов практикующими врачами. Дети и подростки отличаются от взрослых по тому, как они фиксируют возникающие проблемы в самочувствии, по склонности обращаться за помощью по поводу одних и тех же симптомов и по реакции на одно и то же лечение. Зачастую нет четкой корреляции между жалобами, имеющимися объективными данными и субъективным ответом пациентов на лечение. Цефалгиями страдают до 19,5% дошкольников, а у детей в возрасте 7–15 лет выявляется неуклонное повышение их частоты — до 57–82%. Среди ГБ первое место по частоте занимает головная боль напряжения (ГБН). Ее распространенность в детском возрасте колеблется в пределах 40–60% [1].

Поскольку современная медицина не располагает методами объективной верификации головной боли, в ее диагностике решающее значение имеет семиотика — совокупность признаков и особенностей проявления субъективных симптомов, которые пациент излагает врачу в виде жалоб. В 2004 году опубликовано 2-е издание Международной классификации головных болей (МКГБ-2), в котором определяются разновидности ГБ в зависимости от этиологии и патогенеза болевого синдрома. В данном документе регламентированы диагностические критерии ГБН, основанные на клинической картине. В постановке диагноза основную роль играют правильно собранный анамнез и оценка жалоб [3].

Основные трудности диагностики ГБН связаны с тем, что она является первичной головной болью, соответственно, врач получает и анализирует субъективную информацию пациента. Возможны ошибки, как на этапе интерпретации

болевых ощущений самим ребенком (их адекватность), так и при выборе специалистом подхода в оценке клинических характеристик ГБ.

В соответствии с критериями МКГБ-2, пациенты с ГБН, как правило, предъявляют жалобы на двусторонние цефалгии сдавливающего или сжимающего характера, без четкой локализации. Нередко боль локализуется преимущественно в лобно-теменной, лобно-височной, затылочно-шейной области, по типу «обруча», «тугой шапки». Интенсивность ГБ умеренная или легкая, нет выраженной тошноты или рвоты, ухудшения во время выполнения повседневной физической нагрузки. При этом допускается легкая тошнота либо свето- или звукобоязнь. По частоте ГБН, в зависимости от формы, беспокоит не реже 1 раза в месяц, либо носит практически постоянный характер. На ГБН указывает и возникновение цефалгии преимущественно во второй половине дня, нет ночных болей. Появление эпизодических головных болей напряжения (ЭГБН) в основном связывают с острой стрессовой ситуацией (поступление в школу, ВУЗ, переезд на другое место жительства, межличностные конфликты и т.п.). При хронических головных болях напряжения (ХГБН) нет четкой корреляции с психотравмирующими факторами, провоцирующими причинами могут быть как смена погоды, так и длительное физическое и умственное напряжение. Боль зачастую не зависит от времени суток, носит почти постоянный характер [2].

Нередки при ГБН сопутствующие жалобы в виде эмоциональной неустойчивости, раздражительности, плохого настроения, повышенной утомляемости, слабости, снижения концентрации внимания и памяти. Помимо болезненности мышц шеи и волосистой части головы, лба могут отмечаться боли в ногах, неприятные ощущения в области сердца, нарушения сна (трудности засыпания, поверхностный, беспокойный сон).

Имеются определенные особенности сбора анамнестических данных и социально-педагогического интервьюирования детей с ГБН. Это комплексный процесс выявления и изучения причинно — следственных связей появления жалоб у ребенка и его анамнеза жизни, взаимоотношений в семье, в детском коллективе, медико-биологического состояния. Необходимо целостное восприятие пациента с позиций глубокого анализа этих многоуровневых взаимосвязей, определение ведущих факторов, участвующих в иницировании, поддержании и модулировании болевого паттерна. Своевременная диагностика определяет подходы к терапии ГБН, способствует проведению полного комплекса лечебно-реабилитационных мероприятий.

Целью данной работы было уточнение анамнестических и клинических особенностей с определением ведущих факторов, способствующих формированию ГБН для разработки диагностических схем исходной оценки состояния здоровья пациентов.

Материалы и методы исследования. В соответствии с поставленными задачами, за период от 2005 до 2013 гг. было проведено комплексное обследование 2150 детей и подростков с жалобами на головную боль на базе детского неврологического отделения УЗ «3ГДКБ» г. Минска. Отобрано 438 человек, в том числе 318 девочек и 120 мальчиков. Возраст пациентов составлял от 6 до 17 лет. В основу формирования выборки были положены диагностические критерии ГБН, изложенные в МКГБ-2. Критериями исключения служили: наличие острых соматических и прогрессирующих неврологических заболеваний. Всем пациентам был проведен необходимый объем обследований для верификации

диагноза и исключения симптоматического характера головных болей, уточнялись факторы, способствующие возникновению и поддержанию патологического процесса. Изучались данные анамнеза и социально-педагогического интервьюирования, жалобы, неврологический и соматический статус в сопоставлении с клинико-инструментальным обследованием, оценивались эмоциональные нарушения, баланс вегетативной регуляции. Длительность заболевания до обращения в стационар составила от 4 месяцев до 12 лет. Возраст пациентов в дебюте цефалгии в среднем приходился на 10,55 ($\sigma=3,16$) лет (от 2 до 16,5 лет), причем у большинства детей и подростков зафиксировано начало с эпизодической формы ГБН.

Обсуждение. На основании проведенных исследований нами уточнена объективная клиническая картина ГБН, которая в целом соответствует международному классификатору для взрослых пациентов и содержит некоторые особенности, учитывающие как физиологию, так и психологию детского и подросткового организмов.

Анализ полученных в результате исследования данных анамнеза, клинических и социально-психологических аспектов позволил выделить ведущие (основные) и дополнительные критерии для диагностики ГБН (рисунок 1).

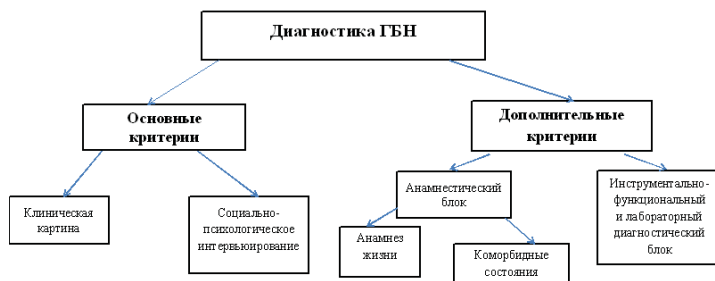


Рисунок 1 — Диагностическая схема оценки исходного состояния пациента

Основные критерии включают детальное описание клинической картины в соответствии с рекомендациями МКГБ-2 в сочетании с уточнением особенностей течения заболевания и социально-психологическое интервьюирование (рисунок 2).



Рисунок 2 — Основные критерии для постановки диагноза ГБН

Дополнительные диагностические меры принимаются для изучения медико-биологического фона (конституциональных особенностей и коморбидных состояний), способствующего возникновению и поддержанию ГБН. Инструментально-функциональный и лабораторный диагностический блок позволяет исключить вторичный характер головных болей и оценить особенности адаптационных механизмов организма (рисунок 3).



Рисунок 3 — Дополнительные исследования

На основании анализа полученных данных сформирован диагностический алгоритм (рисунок 4).

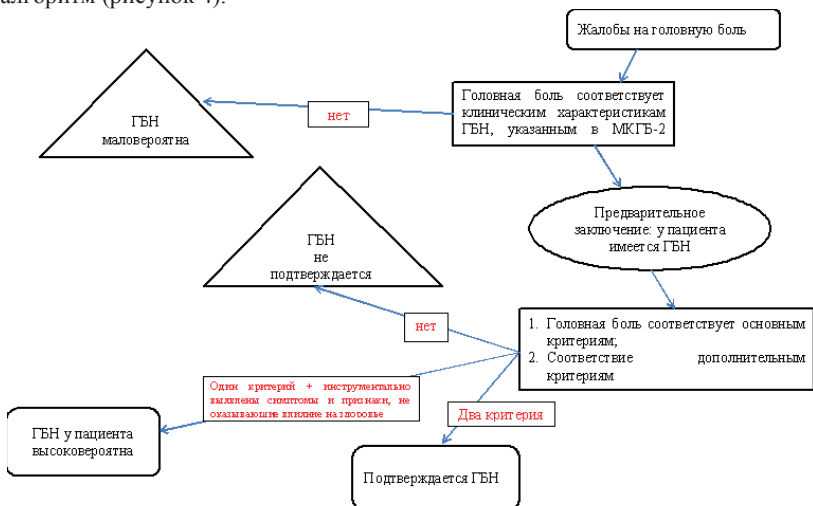


Рисунок — 4 Алгоритм диагностики ГБН у пациента с цефалгиями

Заключение. Нарушение физиологической пластичности мозга в результате неоднократного, либо суммарного воздействия внешних и внутренних факторов на растущий организм приводит к структурно — функциональной перестройке

нейронов ЦНС и формированию патологической устойчивой болевой реакции даже на рутинную повседневную физическую либо психоэмоциональную нагрузку. Клинически она проявляется в виде ГБН. Нередко имеется так же и наследственная семейная предрасположенность к недостаточности антиноцицептивной системы.

Очевидно, что при первичной постановке диагноза недостаточно только клинических характеристик цефалгии. Вводя блок дополнительных критериев, мы не только исключаем вторичный характер болевого синдрома, но и уточняем факторы, явившиеся предпосылкой для развития ГБН. Понимание механизмов возникновения и поддержания данного процесса влияет на выбор терапии и определяет этапность и программу терапевтических и реабилитационных мероприятий.

Литература

1. Нестеровский Ю.Е., Заваденко Н.Н. Принципы диагностики и лечения головных болей у детей и подростков // Фарматека 2013. № 1. С. 106–111.
2. Осипова В.В. Головная боль напряжения: практическое руководство для врачей. — Москва: ОГГИ, 2009. — 40 стр.
3. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 2nd edn.// Cephalgia.— 2004.-№24 (Suppl.1).— P.1–159.

THE METHOD OF DATA COLLECTION AND DIAGNOSIS OF TENSION-TYPE HEADACHE IN CHILDREN

Smychek V.B., Filipovich E.K.

*Republican Scientific and Practical Center of medical examination and rehabilitation,
Minsk;*

Belarussian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk

Summary: This work is dedicated to the refinement of diagnostic and clinical features of the tension — type headache (TTH) at children, as well as leading factors contributing to the formation of this pathology. The result of the study is the introduction of additional diagnostic units and creation of algorithm TTH diagnosis in children in order to to determine the phasing of the program for therapeutic and rehabilitative measures.

Keywords: tension— type headache, diagnostics, criteria

НЕОНАТАЛЬНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ НАРУШЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ИНСУЛИНУ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Т.В.Чайченко, Е.С.Рыбка

*Харьковский национальный медицинский университет
кафедра педиатрии № 1 и неонатологии, Украина*

Резюме. Обследованы 38 подростков с ожирением в возрасте от 10 до 17 лет. Нарушение гликемии натощак диагностировано у 73%, нарушенной толерантно-

сти к глюкозе — у 26,7% участников, СД зарегистрирован не был. Средний уровень глюкозы натощак $5,2 \pm 0,79$ ммоль/л, средняя концентрация инсулина натощак $38,06 \pm 11,19$ мМЕ/мл. Площадь под гликемической кривой у детей с ожирением имела значимую связь с индексом массы тела как матерей, так и отцов. У детей с метаболическим синдромом имеет место нарушение чувствительности тканей к инсулину преимущественно за счет второй фазы, зависимой от родительского программирования.

Ключевые слова: инсулинорезистентность, сахарный диабет, метаболический синдром, подростки.

Введение. В последние 30 лет регистрируется эпидемическая скорость распространения ожирения у детей и подростков [1]. Три элемента вносят свой вклад в развитие «риска ожирения»: питание, урбанизация и малоподвижный образ жизни. Именно их независимые и синергетические взаимодействия привели к эпидемии ожирения с 2,6 миллионами ежегодных случаев ассоциированной смерти во всем мире [2]. Также ожирение непосредственно связано с возникновением множества коморбидных состояний, что существенно повышает экономические затраты на здравоохранение, особенно в возрасте 6–17 лет [3]. Именно ассоциированная с ожирением инсулинорезистентность у взрослых лиц является серьезным фактором риска развития кардиоваскулярных заболеваний, сахарного диабета 2 типа, острых сердечно-сосудистых событий. В последние 20 лет было показано, что инсулинорезистентность также распространена среди детей и подростков с ожирением. При этом пик встречаемости наиболее высок у афроамериканских и латиноамериканских детей, страдающих ожирением [4].

Инсулинорезистентность — снижение ответа тканей на инсулин-опосредованные клеточные воздействия, что является обратным понятию «инсулиносенситивность». Термин "инсулинорезистентность" как правило, применяется ко всему организму и подразумевает пониженное поглощение глюкозы в ответ на физиологические уровни инсулина и его соответствующее воздействие на метаболизм глюкозы.

В последние годы все чаще обращает на себя внимание раннее программирование организма на состояние инсулинорезистентности. К немодифицируемым факторам риска развития сахарного диабета 2 типа (СД 2) — наиболее тяжелого проявления инсулинорезистентности — относят этническую предрасположенность, отягощенный по СД 2 семейный анамнез, гестационный диабет, рождение от матери с ранее диагностированным сахарным диабетом любого типа, низкую массу при рождении [5]. Интересны также обратные взаимоотношения, отражающие неблагоприятный метаболический профиль родителей рожденных детей. Так, малые размеры плода являются предикторами риска сахарного диабета у обоих родителей, а рождение крупного плода отражает неблагоприятные внутриутробные метаболические эффекты в виде предиабета у его матери даже в отсутствие клинических его проявлений [6]. При этом имеются проспективные данные о том, что не только ожирение у матери, но и у отца прогностически неблагоприятно в отношении формирования ожирения с инсулинорезистентностью у их детей [7].

Логично возникает вопрос о генетической предрасположенности к рассматриваемому симптомокомплексу, тем более, что данную теорию подтверждают многочисленные исследования. Имеются данные о том, что лица азиатского происхождения более склонны к формированию ожирения и кардиоваскулярного рис-

ка, нежели белые европейцы [8]. Наличие метаболического синдрома у родственников 1–3 линии автоматически относит пациента азиатского происхождения в группу высокого риска формирования метаболического синдрома с развитием сахарного диабета 2 типа [9]. При этом, независимо от наличия сахарного диабета, артериальная гипертензия в семьях с метаболическим синдромом регистрируется с раннего возраста, а предрасположенность к СД 2 ассоциируется с материнской линией [10].

Также не следует пренебрегать ролью средовых и эпигенетических факторов как в формировании ожирения с инсулинорезистентностью, так и редуцировании риска их развития. С одной стороны, раннее развитие инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа регистрируется достоверно чаще в семьях низкого социально-экономического уровня с тенденцией к статичному образу жизни, что относят к модифицируемым факторам риска [5]. С другой — показано, что изменение стиля питания в состоянии прервать цепь формирования ожирения между поколениями [11].

Целью нашего исследования явилось уточнение неонатальных факторов риска формирования нарушенной чувствительности к инсулину у детей и подростков восточноевропейской популяции.

Материал и методы исследования. Обследовано 38 подростков с ожирением в возрасте от 10 до 17 лет (58% мальчиков и 42% девочек, $p = 0,16$). Диагноз устанавливался согласно перцентильным значениям индекса массы тела (ИМТ) с последующим обследованием согласно национальным стандартам, согласно которым проводилось и лабораторное обследование. Антропометрические измерения проводились с помощью стандартизированных устройств и включали в себя измерение роста, массы тела, кожной складки, определение структуры тела расчетным методом. Критерии международной диабетической федерации (IDF) были использованы для диагностики метаболического синдрома у детей [12].

Параметры инсулиносенситивности оценивали по результатам проведенного стандартного теста толерантности к глюкозе с измерением концентраций глюкозы и инсулина с последующим расчетом суррогатных индексов инсулиносенситивности в разные фазы инсулинового ответа: 0–30 минута, 30–60 минута, 60–120 минута.

Результаты проанализированы с использованием StatSoft Statistica 10. Количественные переменные были описаны как средние \pm стандартное отклонение (СО), качественные переменные описаны в процентах. Р-значения двусторонние, результаты $P < 0,05$ рассматривались как статистически значимые.

В каждом случае был подписано информационное согласие родителями и/или ребенком.

Результаты исследования и обсуждение. Средний Z-ИМТ обследованных составил $2,72 \pm 0,54$. Нарушение гликемии натощак диагностировано у 73%, нарушенной толерантности к глюкозе — у 26,7% участников, СД зарегистрирован не был. Средний уровень глюкозы натощак $5,29 \pm 0,79$ ммоль/л, средняя концентрация инсулина натощак $38,06 \pm 11,19$ мМЕ/мл. Установлено прогрессивное увеличение площади под гликемической кривой в течение теста $AUC_{gl.0-30} < AUC_{gl.30-60}$ ($p = 0,002$) $< AUC_{gl.60-120}$ ($p = 0,004$), а также инсулина $AUC_{ins.0-30} < AUC_{ins.30-60}$ ($p = 0,003$) $< AUC_{gl.60-120}$ ($p = 0,03$).

По данным корреляционного анализа (Спирман) выявлена достоверная ($p < 0,05$) связь массы при рождении с индексом инсулинорезистентности НОМА-

IR ($r=0,56$), скоростью поступления глюкозы в ткани ($r=0,33$), а также площадью под гликемической кривой в течение второго часа теста толерантности к глюкозе ($r=0,32$). Следует отметить, что положительная ассоциация массы при рождении с НОМА-IR ($r=0,38$) отмечалась, прежде всего, у метаболически нездоровых подростков с ожирением, а именно, с диагностированным метаболическим синдромом. Кроме того, достоверная связь НОМА-IR выявлена с возрастом отцов на момент рождения их детей ($r=0,63$). Гестационный возраст положительно коррелировал с мышечной инсулиночувствительностью ($r=0,56$).

Площадь под гликемической кривой у детей с ожирением имела значимую связь с индексом массы тела как матерей ($r=0,59$), так и отцов ($r=0,53$). Причем наиболее значимый вклад регистрировался с параметрами инсулиночувствительности на втором часу теста ($r=0,54$ для ИМТ матери, $r=0,61$ для ИМТ отца).

Выводы. Проведенный анализ показал, что у детей с метаболическим синдромом имеет место нарушение чувствительности тканей к инсулину преимущественно за счет второй фазы, зависимо от родительского программирования. При этом зрелость ребенка на момент рождения является необходимым фактором адекватной утилизации глюкозы мышечной тканью.

Литература

1. Wang Y, Lobstein T, 2006 Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *Int J Pediatr Obes* 1: 11–25
2. Franks PW, Hanson RL, Knowler WC, et al, 2010 Childhood obesity, other cardiovascular risk factors, and premature death. *N Engl J Med* 362: 485–493
3. Wang G, Dietz WH, 2002 Economic burden of obesity in youths aged 6 to 17 years: 1979–1999 *Pediatrics* 109: 81–91
4. World Health Organization, 2005 Preventing chronic diseases: A vital investment. *World Global Report*.
5. Wilmot E Idris I. Early onset type 2 diabetes: risk factors, clinical impact and management. *Ther Adv Chronic Dis*. 2014 Nov;5(6):234–44. doi: 10.1177/2040622314548679.
6. Veena SR, Krishnaveni GV, Fall CH. Newborn size and body composition as predictors of insulin resistance and diabetes in the parents: Parthenon Birth Cohort Study, Mysore, India. *Diabetes Care*. 2012 Sep;35(9):1884–90. doi: 10.2337/dc12-0177.
7. Veena SR, Krishnaveni GV, Karat SC, Osmond C, Fall CH. Testing the fetal overnutrition hypothesis: the relationship of maternal and paternal adiposity to adiposity, insulin resistance and cardiovascular risk factors in Indian children. *Public Health Nutr*. 2013 Sep; 16(9):1656–66. doi: 10.1017/S1368980012003795
8. Misra A, Khurana L. Obesity-related non-communicable diseases: South Asians vs White Caucasians. *Int J Obes (Lond)*. 2011 Feb;35(2):167–87. doi: 10.1038/ijo.2010.135. Epub 2010 Jul 20.
9. Bener A, Darwish S, Al-Hamaq AO, Yousafzai MT, Nasralla EA. The potential impact of family history of metabolic syndrome and risk of type 2 diabetes mellitus: In a highly endogamous population. *Indian J Endocrinol Metab*. 2014 Mar;18(2):202–9. doi: 10.4103/2230–8210.129112.
10. Bener A, Yousafzai MT, Al-Hamaq AO, Mohammad AG, Defronzo RA. Parental transmission of type 2 diabetes mellitus in a highly endogamous population. *World J Diabetes*. 2013 Apr 15;4(2):40–6. doi: 10.4239/wjd.v4.i2.40.
11. Troesch B, Biesalski HK, Bos R, Buskens E, Calder PC, Saris WH, Spieldecker J, Verkade HJ, Weber P, Eggersdorfer M. Increased Intake of Foods with High Nutrient Density Can Help to Break the Intergenerational Cycle of Malnutrition and Obesity.. *Nutrients*. 2015 Jul 21;7(7):6016–37. doi: 10.3390/nu7075266.

Summary. The study included 38 obese adolescents aged 10 to 17 years. IFG was diagnosed in 73%, impaired glucose tolerance — in 26,7% of participants, DM was not registered. The average fasting glucose $5,2 \pm 0,79$ mmol/l, mean fasting insulin concentration $38,06 \pm 11,19$ mIU/ml. The area under the glycemic curve in obese children was significantly associated with body mass index of both mothers and fathers. In children with the metabolic syndrome has been a violation of the sensitivity of tissues to insulin mainly due to the second phase, dependent on the parent program.

Keywords: insulin resistance, diabetes, metabolic syndrome.

КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ФОРМИРОВАНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ЭПИЛЕПСИИ У ДЕТЕЙ

Шалькевич Л.В., Кудлач А.И.

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

Резюме. В статье рассматриваются некоторые клинические и анамнестические особенности течения эпилептического процесса в детском возрасте, которые могут оказывать определенное влияние на формирование фармакорезистентности. Установлено, что статистически значимыми критериями развития терапевтической резистентности эпилепсии у детей являются идиопатическая природа заболевания ($p < 0,05$), развитие первого приступа в возрасте до 6 месяцев ($p < 0,01$) и повторного приступа менее чем через сутки после первого ($p < 0,01$), наличие в структуре заболевания комбинации различного вида приступов ($p < 0,01$) либо трансформации одного вида приступов в другие ($p < 0,01$), наличие в анамнезе пациента стимуляции при рождении ($p < 0,05$), назначение в качестве стартовой терапии приступов анксиолитиков ($p < 0,01$). Развитие же первого приступа в возрасте после 5 лет и промежуток между первым и вторым приступом более четырех месяцев свидетельствуют в пользу большей вероятности благоприятного ответа на проводимую противозепилептическую терапию ($p < 0,05$).

Ключевые слова: эпилепсия, фармакорезистентность, дети.

Введение. Ввиду существовавшего длительного период времени многообразия определений и критериев терапевтически устойчивых (фармакорезистентных) форм эпилепсии, что делало практически невозможным сравнение результатов различных исследований и вынесение из их совокупности практических рекомендаций [1, 2, 3, 4, 5], Международная противозепилептическая лига (ILAE) в 2009 году создала специальную комиссию, которой было поручено разработать четкое определение фармакорезистентной эпилепсии. Однако, учитывая относительно малое количество высококачественных общемировых исследований по прогностическим вопросам в отношении эпилептического процесса, данное определение следует рассматривать не как аксиому, а как «отправную точку» для дальнейшего изучения критериев и предикторов формирования фармакорезистентных форм эпилепсий.

Согласно современному определению, фармакорезистентной (трудноизлечимой, некурабельной) считается эпилепсия, при которой тяжесть и частота при-

ступов, неврологические и психические сопутствующие симптомы либо побочные действия применяемых противоэпилептических средств (ПЭП) не поддаются удовлетворительной коррекции и неприемлимы для больного и (или) его близких, а современная адекватная случаю заболевания терапия не позволяет достичь контроля над приступами или такой контроль достигается «ценой» ухудшения качества жизни [6]. С практических позиций фармакорезистентность определяется как неудача в 2-х попытках монотерапии и применении 1-го добавочного ПЭП (политерапии), базовых для данного вида приступов, в течении 18 месяцев [7, 8]. В общепринятом понимании термин «резистентность» следует относить к конкретному препарату или конкретной стратегии лечения. В этом аспекте понятие «истинная (абсолютная) резистентность» зачастую приравнивается к понятию «неэффективность лечения» или «относительная резистентность», которая может быть обусловлена рядом причин субъективного характера [9]. В мировой практике эпилептологии показателем резистентности условно считают 3–4 и более припадка (значимых для больного) на фоне адекватной медикаментозной терапии. Относительная резистентность обычно связана с неправильной диагностикой эпилепсии, неудачным подбором препарата, выраженными побочными эффектами, неправильной дозировкой препарата, нарушением регулярности лечения [10]. Условной резистентностью считают неэффективность лечения двумя или тремя препаратами первой линии выбора для данной формы эпилепсии, применяемых в моно— или политерапии в максимально переносимых дозировках, а отрицательной резистентностью — ситуации, когда выраженность побочных эффектов превышает основное противоэпилептическое действие и как следствие достижение терапевтического эффекта является невозможным [11]. Абсолютно же резистентными считают случаи, когда применение любых комбинаций препаратов в максимально переносимых дозах, подтвержденных исследованием плазмоконцентрации, является неэффективным [9].

На сегодняшний день доказанными предикторами (факторами риска) развития фармакорезистентной эпилепсии являются: развитие симптоматической парциальной эпилепсии, височная локализация эпилептического фокуса (особенно левосторонняя), характерные нарушения на ЭЭГ (высокий индекс эпилептиформности в фоновой записи, полиморфизм эпилептиформных изменений, наличие нескольких независимых очагов, очаговая эпилептиформность в сочетании с диффузной медленной активностью), первоначальная высокая частота припадков, их серийность либо статусообразное течение, ранний дебют заболевания, отсутствие ответа на стартовый ПЭП, срыв медикаментозной ремиссии, сочетание нескольких типов припадков, длительность заболевания, задержка психического развития и нарушение психических функций. Однако в основном эти критерии выявляются уже в процессе длительного лечения эпилепсии, после нескольких попыток использования различных ПЭП, зачастую при развитии у пациента осложнений основного заболевания. В то же время, возможность определить развитие будущей фармакорезистентности еще на этапе назначения первого антиконвульсанта или даже до него будет способствовать ранней коррекции проводимого лечения и более адекватному ведению этих пациентов в начале болезни, уменьшая тем самым риск развития тяжелых осложнений.

Цель исследования. Изучение факторов риска развития фармакорезистентных форм эпилепсии на основании некоторых анамнестических и клинических данных.

Материалы и методы. Обследовано 315 пациентов с началом эпилепсии в детском возрасте. В проспективном когортном исследовании изучались анамнестические данные, а также начальные клинические проявления болезни и их динамика в дальнейшем. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием стандартного пакета программ «STATISTICA 6.0» (номер лицензии AXXR012E829129FA).

Результаты и обсуждение. Проведенное исследование показало, что из 315 обследованных пациентов детского возраста у 70 (22,2%) была установлена фармакорезистентная форма эпилепсии (n_1 — фармакорезистентные формы = 70, n_2 — курабельные формы = 245). Критерием установления фармакорезистентности в нашем исследовании была неэффективность лечения при 2-х попытках монотерапии с последующим добавлением другого ПЭП в виде политерапии на протяжении не менее 18 месяцев и отсутствии неприемлимых побочных реакций, потребовавших отмены препарата. Все ПЭП являлись потенциально эффективными для данного вида приступов.

Данные по анализируемым в исследовании признакам, сопоставление которых позволило выделить некоторые предикторы развития фармакорезистентности при эпилепсии в детском возрасте после назначения стартовой терапии, представлены в таблице.

Таблица — Ранние предикторы развития фармакорезистентной эпилепсии

Признак	Пациенты с фармакорезистентной формой эпилепсии ($n_1=70$)	Пациенты с нефармакорезистентной формой эпилепсии ($n_2=245$)
Идиопатическая эпилепсия	17,14% (n=12)	10,2% (n=25)
Симптоматическая эпилепсия	82,86% (n=58)	88,16% (n=220)
Первый приступ в возрасте от первых дней до 6 месяцев жизни	54,29% (n=38)	30,61% (n=75)
Первый приступ в возрасте от 5 до 18 лет	22,85% (n=16)	37,15% (n=91)
Интервал между первым и вторым приступом менее суток	40% (n=28)	23,27% (n=57)
Интервал между первым и вторым приступом более четырех месяцев	5,7% (n=4)	17,53 (n=43)
Наличие в структуре заболевания более одного вида приступов	47,14% (n=33)	25,31% (n=62)
Наличие в структуре заболевания трансформации одного вида приступов в другие	5,71% (n=4)	0,4% (n=1)
Проведение стимуляции при родовспоможении	10% (n=7)	4,08% (n=10)
Назначение в качестве стартовой терапии анксиолитиков (феназепам, клоназепам)	15,71% (n=11)	4,49% (n=11)

Согласно данным, представленным в таблице, ранними и статистически достоверными предикторами развития фармакорезистентной формы эпилепсии являются:

1. Идиопатическая природа заболевания (ОР = 1,555 (ДИ 95% 0,926–2,611) ($p < 0,05$);

2. Развитие первого приступа в возрасте до 6 месяцев (ОР = 2,123 (ДИ 95% 1,409–3,199) ($p < 0,01$) и повторного приступа менее чем через сутки после первого (ОР = 1,804 (ДИ 95% 1,199–2,714) ($p < 0,01$);

3. Наличие в структуре заболевания комбинации различного вида приступов (ОР = 2,065 (ДИ 95% 1,380–3,090) ($p < 0,01$);

4. Трансформация одного вида приступов в другие (ОР = 3,758 (ДИ 95% 2,307–6,120) ($p < 0,01$);

5. Наличие в анамнезе пациента проведения стимуляции при родовспоможении (ОР = 1,948 (ДИ 95% 1,059–3,581) ($p < 0,05$);

6. Назначение в качестве стартовой терапии анксиолитиков (ОР = 2,483 (ДИ 95% 1,543–3,397) ($p < 0,01$).

Развитие же первого приступа в возрасте после 5 лет и промежутки между первым и вторым приступом более четырех месяцев свидетельствуют в пользу большей вероятности адекватного ответа на проводимую фармакотерапию (ОР = 0,630 (ДИ 95% 0,378–1,049) и ОР = 0,346 (ДИ 95% 0,132–0,903) соответственно ($p < 0,05$).

Выводы. Таким образом, помимо существующих общеизвестных предикторов формирования терапевтической резистентности эпилепсии в детском возрасте, мы считаем целесообразным введение новых дополнительных критериев: нарушение процесса родов, потребовавшего проведения родостимуляции, условно-генетический характер патологии, приведшей к развитию судорог, быстрое развитие частых и ежедневных приступов в раннем возрасте пациента, наличие нескольких видов приступов, появившихся последовательно или одновременно. Определенное значение имеет и лекарственная группа, к которой относится препарат стартовой терапии. Обращает на себя внимание тот факт, что все выявленные критерии определяются в достаточно короткие сроки от начала приступов, что позволит при их применении усовершенствовать подходы к терапии данной группы пациентов и уменьшить количество некурабельных случаев.

Литература

1. Perucca, E. Pharmacoresistance in epilepsy. How should it be defined? / E. Perucca // *CNS Drugs*. — 1998. — № 10. — pp. 171–179.
2. Tanganelli, P. Clinical aspects and biological bases of drug-resistant epilepsy / P. Tanganelli, G. Regesta // *Epilepsy Res*. — 1999. — № 34. — pp. 109–122.
3. Berg A.T. How long does it take epilepsy to become intractable? A prospective investigation. / A.T. Berg, B.G. Vickrey [et al] // *Ann Neurol*. — 2006. — № 60. — pp. 73–79.
4. Kwan, P. Issues of medical intractability for surgical candidacy / P. Kwan, M.J. Brodie // In Wyllie E (Ed.). *The Treatment of Epilepsy: Principles and Practice*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006. — pp. 983–991.
5. Arzimanoglou, A. Towards a clinically meaningful definition of drug-resistance. / A. Arzimanoglou, P. Ryvlin. In Kahane P, Berg A, Lçscher W, Nordli D, Perucca E (Eds) *Progress in Epileptic Disorder (Volume 7): Drug— resistant epilepsies*. // Montrouge, France: John Libbey Eurotext, 2008. — pp. 1–6.

6. Киссин М.Я. Опыт применения лакосамида в комплексной терапии пациентов с фармакорезистентной парциальной эпилепсией / М. Я. Киссин, И. И. Бондаренко // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2013. — Том 113, N 9. — С. 23–28. — Библиогр.: с. 27–28.

7. Зенков Л.Р. Фармакорезистентные эпилепсии: Руководство для врачей / Л.Р. Зенков, А.Г. Притыко. — М.: МЕДпресс-информ, 2003. — 208 с.

8. Карлов В.А. Фармакорезистентность и толерантность при эпилепсии / В.А. Карлов // Журнал неврологии и психиатрии. — 2008. — № 10. — С. 75–78.

9. Дзяк Л.А. Эпилепсия / Л.А. Дзяк, Л.Р. Зенков, А.Г. Кириченко. — К.: Книга-плюс, 2001. — 168 с.

10. Feely M. Drug treatment of epilepsy // British Medical Journal, 1999. — V. 318(9). — P. 106–109.

11. Волф П. Фармакорезистентность при эпилепсии / П. Волф // Журнал неврологии и психиатрии. — 2005. — № 12. — С. 55–56.

CLINICO-ANAMNESTIC PREDICTORS OF TREATMENT-RESISTANT EPILEPSY FORMATION IN CHILDREN

Shalkevich L.V., Kudlatch A.I.

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

Summary. This article discusses some of the clinical and medical history characteristics of the epilepsy course in childhood, which may have some influence on the formation of pharmacoresistance. It was found that the statistically significant criteria for the development of treatment-resistant epilepsy in children are idiopathic nature of the disease ($p < 0,05$), the development of the first attack before the age of 6 months ($p < 0,01$) and re-attack in less than a day after the first one ($p < 0,01$), the presence in the structure combination of various types of disease episodes ($p < 0,01$) or transformation of one species into the other attacks ($p < 0,01$), a history of stimulation during the patient's birth ($p < 0,05$) appointment anxiolytics as an initial therapy of attacks ($p < 0,01$). The development of the first attack after the age of 5 years and the gap between the first and second attack more than four months evidence in favor of a greater likelihood of favorable response to the ongoing anti-epileptic therapy ($p < 0,05$).

Keywords: epilepsy, drug-resistance, children.

ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ТРИСОМИИ 9 В КЛЕТКАХ АСПИРАТА ВОРСИН ХОРИОНА

Головатая Е.И.

Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

Резюме. Представлены наблюдения 5 случаев пренатальной диагностики трисомии 9-й хромосомы в I триместре беременности с дискордантностью кариотипов при использовании двух методов исследования: полупрямого и длительного культивирования клеток аспирата ворсин хориона. Беременности во всех случаях были прерваны, дополнительные цитогенетические проведены в двух случаях комбинированной хромосомной патологии (трисомии 9 и 21), трисомия 9 не подтвердилась. При отсутствии пороков на УЗИ для подтверждения трисомии 9 у плода следует проводить дополнительные цитогенетические исследования.

Ключевые слова: плод, трисомия, аспират ворсин хориона, мозаицизм.

Введение. Трисомия 9-й хромосомы в полной или мозаичной форме — редкая цитогенетическая аномалия, регистрируемая у новорожденных. У детей, как правило, наблюдаются черепно-лицевые аномалии, задержка физического и умственного развития, пороки сердца, могут быть пороки почек, легких, нервной системы, желудочно-кишечного тракта [1]. Выявление полной или мозаичной трисомии 9 пренатально, особенно в первом триместре беременности, может не подтверждаться при дополнительных цитогенетических исследованиях (амниоцентез, кариотипирование клеток пуповинной крови) и, таким образом, представляет собой серьезную проблему при принятии решения о продолжении либо прерывании беременности.

Целью нашей работы был анализ случаев выявления трисомии 9-й хромосомы в клетках аспирата ворсин хориона (АВХ). Цитогенетическая пренатальная диагностика в I триместре беременности по клеткам АВХ является широко распространенным методом, особенно для женщин с высоким риском по порокам развития у плода. Ряд исследований показал надежность анализа клеток АВХ при использовании двух способов кариотипирования: прямой (полупрямой) метод и длительное культивирование. Объектами исследования при этом являются разные клетки: трофобласта — при (полу)прямом методе, мезенхимального слоя — при длительном культивировании. Это может быть причиной получения различных кариотипов и, как следствие, ложноположительных или ложноотрицательных результатов.

Материалы и методы. Ультразвуковое исследование (УЗИ) проводилось в сроке 10–13 недель на сканерах Sonoline Versa Plus (Siemens) с использованием трансабдоминального конвексного (4 МГц) и трансвагинальных (6,5 и 7 МГц) датчиков и Voluson 730(GE) с использованием трансабдоминального конвексного (5 МГц) и трансвагинального (7 МГц) датчиков.

Для определения кариотипов плода в 11–12 недель беременности под контролем УЗИ аппарата Medison 8800 с конвексным датчиком 5 МГц трансабдоминальным доступом методом «свободной» руки производилась процедура АВХ.

Для забора материала использовались спинальные иглы типа YALE с атравматическим срезом Qinke, диаметром 19 G, длиной 9 см. Цитогенетические и биохимические анализы выполнялись генетической лабораторией РНПЦ «Мать и дитя». Биохимические лабораторные исследования осуществлялись на аппарате Victor 3. Цитогенетические исследования АВХ проводились с помощью стандартной методики GTG-banding двумя методами: полупрямым и с помощью длительного культивирования. Длительность цитогенетического исследования АВХ полупрямым методом составила 1–2 дня, длительного культивирования — 10–14 дней. При получении неоднозначного результата по клеткам АВХ во II триместре беременности производилось кариотипирование клеток амниотической жидкости. Нормальным считался кариотип, который можно было описать следующими формулами: 46,XY, 46,XX. Во всех остальных случаях кариотип рассматривался как аномальный.

Результаты. Всего за 1996–2014 гг. двумя методами проанализировано 3955 образцов АВХ. Трисомия 9 в полной или мозаичной форме установлена в 6 образцах (0,2%). Результаты популяционного скрининга, и патологоанатомического исследования приведены в таблице 1, цитогенетические результаты — в таблице 2. Показанием для проведения пренатальной диагностики во всех случаях был риск по синдрому Дауна (СД). Возраст беременных варьировал от 32 до 43 лет. В трех образцах (наблюдения 1, 5, 6) трисомия 9 выявлена в полной форме в клетках трофобласта, а в двух случаях из них — и в клетках мезенхимальной стромы, тем не менее, в наблюдениях 1 и 5 не подтвердилась в дальнейших исследованиях. Обе беременности были прерваны в связи с наличием СД у плода. В 6-м наблюдении беременность была прервана, однако данные патологоанатомического вскрытия недоступны и, таким образом, невозможно утверждать, что трисомные клетки присутствуют в тканях плода. Еще в двух образцах (наблюдения 3, 4) трисомия 9 наблюдалась либо в полной либо в мозаичной форме и в клетках трофобласта, и в клетках мезодермальной стромы ворсин, обе беременности прерваны в первом триместре, однако данные патологоанатомического исследования недоступны. В одном образце (наблюдение 2) трисомия 9 выявлена в клетках длительной культуры в мозаичной форме, у плода наблюдались пороки развития.

Таблица 1 — Результаты популяционного скрининга при выявлении трисомии 9 в клетках АВХ

№	Риск по СД	Возраст, годы	Данные УЗИ в I триместре	Данные патологоанатомического исследования
1	1:33	43	NT 2,2	прерывание во II триместре: синдактилия 4–5 пальцев кисти, гипертелоризм
2	1:1	36	II триместр: выраженное маловодие, МВПР	прерывание во II триместре: МВПР. Кистозная дисплазия обеих почек. ВПС (ДМЖП).
3	1:1	40	NT 3,2, аномальная установка стопы, избыточный экзоцилом, подкожный отек 2,1 мм со стороны живота и спины, амниотические тяжи	результаты недоступны

№	Риск по СД	Возраст, годы	Данные УЗИ в I триместре	Данные патологоанатомического исследования
4	1:2	38	NT 2,6	результаты недоступны
5	1:1	36	NT 3,2	прерывание в I триместре: АВК (полная форма), брахидактилия Фибробласты кожи: 47,XY,+21[50], nuc.ish Cep9x2,LSI21x3, клетки печени: nuc.ish Cep9x2,LSI21x3
6	1:1	32	NT 4,2, септированный шейный отек с асимметрией влево. Риск по микрогнатии, ВПС (ОАС). Гипоплазия пальцев кистей.	результаты недоступны

Таблица 2 — Результаты кариотипирования при выявлении трисомии 9 в клетках АВХ

№	АВХ		Амниотическая жидкость
	Полупрямой метод	Длительное культивирование	
1	48,XX,+9,+21	48,XX,+9,+21	47,XX,+21
2	46,XY	47,XY,+9[19]/46,XY[31]	
3	47,XY,+9[9]/46,XY[3]	47,XY,+9	
4	47,XY,+9	47,XY,+9[23]/46,XY[27]	
5	48,XY,+9,+21	48,XY,+9,+21[4]/47,XY,+21[21]	
6	47,XX,+9	47,XX,+9	

Трисомия 9-й хромосомы по литературным данным встречается как в клетках трофобласта, так и в клетках мезенхимальной стромы ворсин. Сделать заключение о подтверждении этой патологии как в тканях плода, так и о корреляции кариотип-фенотип сложно по различным причинам: прерывание беременности в раннем сроке, отсутствие патологоанатомических данных и цитогенетических исследований. Однако в литературе есть сообщения о мозаицизме в клетках АВХ и нормальном кариотипе в клетках амниотической жидкости или тканях плода [2–4]. Saura et al., 1995 описал 7 случаев трисомии 9, в большинстве из которых наблюдались аномалии у плода [5]. В исследовании EUCROMIC 9 случае мозаицизма только в одном были вовлечены ткани плода [6]. Slater et al., 2000 описал немозаичную трисомию в АВХ, но в амниотической жидкости выявлены только 2 клетки с таким кариотипом, в пуповинной крови все проанализированные клетки (n=85) имели нормальный кариотип, но наблюдалась upd(9)mat. Кариотип клеток крови новорожденного был 47,XX,+9[4]/46,XX[50]; повторный анализ пуповинной крови также выявил мозаицизм: 47,XX,+9[3]/46,XX[99]. У ребенка в возрасте 1 года наблюдались особенности развития слабой степени [7].

Полная или мозаичная форма трисомии 9 встречается и в клетках амниотической жидкости при проведении пренатальной диагностики во

втором триместре беременности, в большинстве случаев при этом наблюдаются пороки развития у плода и новорожденного, однако трисомия не всегда обнаруживается в клетках крови, но может быть в клетках кожи, легких, мышечной ткани [8, 9]. Для объяснения этого феномена предлагаются следующие версии:

1) программируемая клеточная гибель (апоптоз) трисомных клеток или селективное преимущество нормальных клеток происходят с разной интенсивностью в различных тканях. Отсутствие трисомных клеток в периферической крови указывает на существование строгой селекции против хромосомно аномальных клеток в гемопоэтических тканях;

2) ткани со значительным количеством трисомных клеток могут быть механически не стабильны [8].

Заключение. Таким образом, можно сделать следующие выводы:

1) трисомия 9 чаще регистрируется в ворсинах хориона, чем в тканях плода;
2) выявление трисомии 9 в клетках аспирата ворсин хориона может быть проявлением плацентарного мозаицизма;

3) при отсутствии ВПП у плода при УЗИ рекомендуется проводить дополнительные цитогенетические исследования (амниоцентез, кордоцентез).

Литература

1. Bruns, D.A. Twenty-five additional cases of trisomy 9 mosaic: Birth information, medical conditions, and developmental status / D.A. Bruns, E. Campbell // *Am J Med Genet A.* — 2015. — 167A(5). — P. 997–1007.

2. Wolstenholme, J. Confined placental mosaicism for trisomies 2, 3, 7, 8, 9, 16, and 22: their incidence, likely origins, and mechanisms for cell lineage compartmentalization // *Prenat Diagn.* — 1996. — Vol. 16, № 6. — P. 511–524.

3. Prenatal diagnosis of trisomy 9: cytogenetic, fish, and DNA studies / C. Van den Berg [et al.] // *Prenat Diagn.* — 1997. — Vol. 17, № 10. — P. 933–940.

4. Second-trimester diagnosis of complete trisomy 9 associated with abnormal maternal serum screen results, open sacral spina bifida and congenital diaphragmatic hernia, and review of the literature / C.P. Chen [et al.] // *Prenat Diagn.* — 2004. — Vol. 24, № 6. — P. 455–462.

5. Prenatal diagnosis of trisomy 9. Six cases and a review of the literature / R. Saura [et al.] // *Prenat Diagn.* — 1995. — Vol. 15, № 7. — P. 609–614.

6. Hahnemann, J.M. European collaborative research on mosaicism in CVS (EUCROMIC)--fetal and extrafetal cell lineages in 192 gestations with CVS mosaicism involving single autosomal trisomy / J.M. Hahnemann, L.O. Vejerslev // *Am J Med Genet/* — 1997. — Vol.70, № 2. — P. 179–187.

7. A case of maternal uniparental disomy of chromosome 9 diagnosed prenatally and the related problem of residual trisomy / H.R. Slater [et al.] // *Prenat Diagn.* — 2000. — Vol. 20, № 11. — P. 930–932.

8. Discrepancies in cytogenetic results between amniocytes and postnatally obtained blood: trisomy 9 mosaicism / R. Kosaki [et al.] // *Congenit Anom (Kyoto).* — 2006. — Vol.46, №2. — P. 115–117.

9. Trisomy 9 mosaicism diagnosed in utero / H. Takahashi [et al.] // *Obstet Gynecol Int.* — 2010. — Vol. 20 — P. 64–67.

PRENATAL DIAGNOSIS OF TRISOMY 9 IN CELLS ASPIRATE CHORIONIC VILLI

Golovataya E.I.

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

Summary. We report about 5 cases of prenatal diagnostics of mosaic trisomy 9 in the first trimester of pregnancy. We use two methods: short— and long-term culture of chorionic villi. Pregnancies in all cases were interrupted, additional cytogenetic analyses were done in two cases combined chromosomal aberrations (trisomy 9 and 21), trisomy 9 was not confirmed. In the absence of defects on ultrasound to confirm trisomy 9 in the fetus should be additional cytogenetic studies.

Key words: fetus, trisomy, chorionic villus sampling, mosaicism.

ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА МОЗАИЧНОЙ ФОРМЫ ТРИСОМИИ 2-й ХРОМОСОМЫ В ПЕРВОМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Головатая Е.И.

Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

Резюме. Представлены наблюдения 5 случаев пренатальной диагностики трисомии 2-й хромосомы в I триместре беременности с дискордантностью кариотипов при использовании двух методов исследования: полупрямого и длительного культивирования клеток аспирата ворсин хориона. Клетки с трисомией выявлены только в мезэнхимальной строме ворсин. Дополнительные цитогенетические исследования проведены в двух случаях, трисомия 2 не подтвердилась. Трисомия 2, выявленная в первом триместре беременности, с большой вероятностью может быть проявлением плацентарного мозаицизма.

Ключевые слова: плод, трисомия, аспират ворсин хориона, мозаицизм.

Введение. Полная форма трисомии 2 относится к летальной патологии и обнаруживается от 1 до 5–6% спонтанных абортусов первого триместра беременности [1], в тоже время она является одной из наиболее частых трисомий при выявлении мозаицизма в культурах клеток аспирата ворсин хориона (ABX) [2].

Целью нашей работы был анализ случаев выявления трисомии 2-й хромосомы в клетках ABX.

Материалы и методы. Ультразвуковое исследование (УЗИ) проводилось в сроке 10–13 недель на сканерах Sonoline Versa Plus (Siemens) с использованием трансабдоминального конвексного (4 МГц) и трансвагинальных (6,5 и 7 МГц) датчиков и Voluson 730(GE) с использованием трансабдоминального конвексного (5 МГц) и трансвагинального (7 МГц) датчиков.

Для определения кариотипа плода в 11–12 недель беременности под контролем УЗ аппарата Medison 8800 с конвексным датчиком 5 МГц трансабдоминальным доступом методом «свободной» руки производилась процедура ABX. Для забора материала использовались спинальные иглы типа YALE с атравматическим срезом Qinke, диаметром 19 G, длиной 9 см. Цитогенетические и биохимические анализы выполнялись генетической лабораторией РНПЦ «Мать и дитя».

Биохимические лабораторные исследования осуществлялись на аппарате Victor 3. Цитогенетические исследования проводились с помощью стандартной методики GTG-banding по клеткам АВХ двумя методами: полупрямым (анализируются клетки трофобласта) и с помощью длительного культивирования (анализируются клетки мезенхимальной стромы ворсин), а также по культуре клеток амниотической жидкости. Нормальным считался кариотип, который можно было описать следующими формулами: 46,XY, 46,XX. Во всех остальных случаях кариотип рассматривался как аномальный.

Результаты. Всего за 1996–2014 г. двумя методами проанализировано 3955 образцов АВХ. Трисомия 2 в полной или мозаичной форме установлена в 5 образцах (0,1%). По данным литературы (144103 АВХ) частота мозаичной трисомии 2 при анализе клеток АВХ варьирует от 0,03 до 0,07% [2–4]. В исследовании Sifakis et al., 2010 частота была выше и составила 1,2%, что может быть связано с различием групп выборки и анализируемым типом клеток АВХ [5]. Поскольку частота истинного мозаицизма по трисомии 2 значительно ниже, то большинство случаев должны относиться к плацентарному мозаицизму, составляя 3–12% всех случаев плацентарного мозаицизма [2].

Результаты популяционного скрининга и кариотипирования представлены в таблице. Показанием для проведения пренатальной диагностики в четырех случаях был риск по синдрому Дауна (СД), в одном случае (наблюдение 5) — омфалоцеле у плода. Возраст беременных варьировал от 23 до 31 года. В четырех образцах (наблюдения 1–4) трисомия 2 выявлена в мозаичной, а в одном образце (наблюдение 5) — в полной форме только в клетках мезенхимальной стромы ворсин. Дополнительные исследования проведены только в двух случаях, в клетках амниотической жидкости установлены нормальные кариотипы и, таким образом, эти случаи относятся к плацентарному мозаицизму. В остальных случаях такое заключение сделать невозможно в связи с недоступностью данных об исходах беременности.

Таблица — Результаты популяционного скрининга и кариотипирования при выявлении трисомии 2 в клетках АВХ

№	Риск по СД	Возраст	Кариотип клеток АВХ (трофобласт/мезенхимальная строма ворсин)	Дополнительные исследования/ исход беременности
1	1:82	25	46,XX 46,XX[21]/47,XX,+2[22]	результаты недоступны
2	1:18	23	46,XY 46,XY[9]/47,XY,+2[6]	46,XY*
3	1:1	26	46,XX 47,XX,+2[5]/46,XX[18]	46,XX*
4	1:1	31	46,XY 47,XY,+2[10]/46,XY[40]	с/а 15 нед
5		25	46,XY 47,XY,+2	результаты недоступны

* — кариотип установлен по клеткам амниотической жидкости

Литературные данные по распределению трисомии 2 в различных экстраэмбриональных тканях как у спонтанных абортусов, так и в клетках ворсин хориона при развивающейся беременности показывают преобладание хромосомной аномалии в мезодерме. При продолжающихся беременностях мозаицизм, как правило, имеет митотическое происхождение. Трисомия 2-й хромосомы несовместима с жизнью, однако, возникающие клеточные линии с таким кариотипом, видимо, обладают селективным преимуществом в клетках экстраэмбриональных структур. Одним из факторов, ответственных за это, может быть миграция и последующая компартиментализация трисомных бластомеров во внутренней клеточной массе [3, 6, 7].

В нашем исследовании процент аномальных клеток при мозаичном кариотипе в клетках мезенхимальной стромы ворсин варьировал от 20% до 51%. По литературным данным в 90% случаев мозаицизм по трисомии 2 в АВХ характеризуется небольшой фракцией трисомных клеток и, как правило, только в культивированных мезенхимальных клетках. Беременность протекает нормально без нарушения функции плаценты [8]. Такая ситуация отражает постзиготическое возникновение трисомной линии в ограниченном участке ткани хориона, что не сказывается на функционировании плаценты. В 10% случаев имеет место мейотическое происхождение с последующей «коррекцией» трисомии в части клеток, при этом, как правило, наблюдается высокий уровень аномальных клеток и в трофобласте и в мезенхиме (до 100%), наблюдаются нарушения функции плаценты, синдром задержки развития плода, пороки развития, неблагоприятные исходы беременности [3, 8–13]. Так, Roberts et al., 2003 описал случай с полной трисомией 2-й хромосомы в клетках трофобласта и мезенхимальной стромы АВХ, мозаичным кариотипом в клетках амниотической жидкости и нормальным кариотипом лимфоцитов периферической крови новорожденного. При беременности наблюдалась задержка внутриутробного развития, ребенок родился недоношенным (26 недель) и умер на 3–и сутки [14].

Sifakis et al., 2010 провели анализ исходов 45 беременностей с выявленной в первом триместре трисомией 2 в АВХ (стандартное кариотипирование с использованием длительного культивирования) [5]. В 43 случаях был проведен амниоцентез и трисомных клеток найдено не было, родились дети без пороков развития. В одном случае полной трисомии в АВХ при кариотипировании клеток амниотической жидкости выявлена 1 клетка из 53 с трисомией, что может быть проявлением псевдомозаицизма или отражать истинный мозаицизм с малым процентом аномальных клеток, у плода наблюдались порок сердца и задержка развития. В подобном исследовании Grati et al., 2006 11 беременностей с трисомией 2 в АВХ при кариотипировании клеток амниотической жидкости установлены нормальные кариотипы [4]. Данные литературы показывают, что при выявлении в АВХ трисомии 2 и отсутствии аномалий на УЗИ проведение дополнительных исследований (амниоцентез) не является необходимостью. Как правило, наличие трисомных клеток в длительной культуре АВХ является проявлением плацентарного мозаицизма. Однако в 15% случаев наблюдается задержка внутриутробного развития, что требует ультразвукового мониторинга. Но есть и другое мнение: требуются дальнейшие исследования на культивированных и некультивированных клетках АЖ с помощью молекулярноцитогенетических методов для понимания возможного наличия трисомной линии в амнионе и тканях плода [15].

Закключение. Таким образом, можно сделать следующие выводы:

- 1) трисомия 2 чаще регистрируется в клетках мезенхимальной стромы ворсин хориона, чем в клетках трофобласта;
- 2) выявление трисомии 2 в клетках ворсин хориона может быть проявлением плацентарного мозаицизма;
- 3) при отсутствии ВПР у плода при УЗИ не рекомендуется проводить дополнительные цитогенетические исследования (амниоцентез, кордоцентез).

Литература

1. Gersen, S.L. The principles of clinical cytogenetics / S.L. Gersen, M.B. Kagle, eds. — 3rd ed. — Springer, 2013. — 569p.
2. Hahnemann, J.M. Accuracy of cytogenetic findings on chorionic villus sampling (CVS)--diagnostic consequences of CVS mosaicism and non-mosaic discrepancy in centres contributing to EUCROMIC 1986–1992 / J.M. Hahnemann, L.O. Vejerslev. — *Prenat Diagn.* — 1997. — Vol. 17, № 9. — P. 801–820.
3. Wolstenholme, J. Confined placental mosaicism for trisomies 2, 3, 7, 8, 9, 16, and 22: their incidence, likely origins, and mechanisms for cell lineage compartmentalization // *Prenat Diagn.* — 1996. — Vol. 16, № 6. — P. 511–524.
4. Confirmation of mosaicism and uniparental disomy in amniocytes, after detection of mosaic chromosome abnormalities in chorionic villi / F.R. Grati [et al] // *Eur J Hum Genet.* — 2006. — Vol. 14, № 3. — P. 282–288.
5. Outcome of pregnancies with trisomy 2 cells in chorionic villi / S. Sifakis [et al] // *Prenat Diagn.* — 2010. — Vol. 30, № 4. — P. 329–332.
6. Lebedev, I.N. Tissue-specific placental mosaicism for autosomal trisomies in spontaneous human abortions: mechanisms of formation and phenotypic effects / I.N. Lebedev, S.A. Nazarenko // *Genetika* — 2001. — Vol. 37, № 11. — P. 1459–1474.
7. Hahnemann, J.M. European collaborative research on mosaicism in CVS (EUCROMIC)--fetal and extrafetal cell lineages in 192 gestations with CVS mosaicism involving single autosomal trisomy / J.M. Hahnemann, L.O. Vejerslev // *Am J Med Genet.* — 1997. — Vol. 70, № 2. — P. 179–187.
8. 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.
9. Meiotic origin of trisomy in confined placental mosaicism is correlated with presence of fetal uniparental disomy, high levels of trisomy in trophoblast, and increased risk of fetal intrauterine growth restriction / W.P. Robinson [et al] // *Am J Hum Genet.* — 1997. — Vol. 60, № 4. — P. 917–927.
10. Analysis of nine pregnancies with confined placental mosaicism for trisomy 2 / L.G. Shaffer [et al] // *Prenat Diagn.* — 1996. — Vol. 16, № 10. — P. 899–905.
11. Maternal uniparental heterodisomy for chromosome 2: detection through 'atypical' maternal AFP/hCG levels, with an update on a previous case / J. Wolstenholme [et al] // *Prenat Diagn.* — 2001. — Vol. 21, № 10. — P. 813–817.
12. Maternal uniparental disomy of chromosome 2 and confined placental mosaicism for trisomy 2 in a fetus with intrauterine growth restriction, hypospadias, and oligohydramnios / W.F. Hansen [et al] // *Prenat Diagn.* — 1997. — Vol. 17, № 5. — P. 443–450.
13. Confined placental mosaicism and pregnancy outcome: a distinction needs to be made between types 2 and 3 / J. Toutain [et al] // *Prenat Diagn.* — 2010. — Vol. 30, № 12–13. — P. 1155–1164.
14. A further case of confined placental mosaicism for trisomy 2 associated with adverse pregnancy outcome / E. Roberts [et al] // *Prenat Diagn.* — 2003. — Vol. 23, № 7. — P. 564–565.
15. Prenatal diagnosis of mosaic trisomy 2: discrepancy between molecular cytogenetic analyses of uncultured amniocytes and karyotyping of cultured amniocytes in a pregnancy with severe fetal intrauterine growth restriction / C.P. Chen [et al] // *Taiwan J Obstet Gynecol.* — 2011. — Vol. 50, № 3. — P. 390–393.

PRENATAL DIAGNOSIS OF TRISOMY 2 MOSAIC IN THE FIRST TRIMESTER OF PREGNANCY

Golovataya E.I.

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

Summary. We report about 5 cases of prenatal diagnostics of mosaic trisomy 2 in the first trimester of pregnancy. We use two methods: short— and long-term culture of chorionic villi. Cells with trisomy found only in the mesenchymal stroma of the villi. Additional cytogenetic analyses were done in two cases, trisomy 2 was not confirmed. Trisomy 2 revealed in the first trimester of pregnancy, is likely to be a manifestation of placental mosaicism.

Key words: fetus, trisomy, chorionic villus sampling, mosaicism.

ДИАГНОСТИКА НЕСБАЛАНСИРОВАННОГО КАРИОТИПА У ПЛОДА В РЕЗУЛЬТАТЕ СЕГРЕГАЦИИ 3:1 С МОНОСОМИЕЙ ПРИ МАТЕРИНСКОМ НОСИТЕЛЬСТВЕ РЕЦИПРОКНОЙ ТРАНСЛОКАЦИИ

Громько О.А., Головатая Е.И., Егорова Т.М., Крицкая Т.М.

Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

Резюме. Представлен случай пренатальной диагностики во II триместре беременности несбалансированного кариотипа у плода 45,XY,der(5)t(5;22)(p15.3;q11.2)mat,-22. Приведены данные анамнеза, ультразвуковых исследований, результаты различных цитогенетических методов (стандартное кариотипирование, FISH). У плода установлен синдром Ди Джорджи.

Ключевые слова: сегрегация, реципрокная транслокация, синдром Ди Джорджи, пренатальная диагностика.

Введение. К наиболее частым структурным перестройкам, наблюдаемым у человека, относятся реципрокные транслокации, частота которых в популяции достигает 1:500–1:1000 [1,2]. При транслокациях происходит обмен участками между двумя или более хромосомами, общее количество хромосом не изменяется. Носители таких перестроек имеют повышенный риск рождения детей с несбалансированным кариотипом вследствие мейотической сегрегации хромосом, участвующих в транслокации. Пациенты с носительством сбалансированных реципрокных транслокаций выявляются при обследовании по причине привычного невынашивания, рождения ребенка с хромосомной болезнью, бесплодия и прочее. Частота формирования генетически неполноценных гамет зависит от пола носителя, возраста, типа хромосомной перестройки, а также от поведения хромосом в процессе мейоза.

Сегрегация 3:1 относится к редко встречающемуся типу сегрегации в мейозе носителей сбалансированных реципрокных транслокаций. Существует два возможных варианта такой сегрегации:

- с трисомией или моносомией по одной из дериватных хромосом;
- с аутомсомной трисомией или моносомией.

В любом из этих случаев будут образовываться несбалансированные гаметы с 24 и 22 хромосомами соответственно, и, следовательно, зиготы с 47 и 45 хромосомами.

Мы представляем случай пренатального выявления несбалансированного кариотипа, который был результатом сегрегации 3:1 с моносомией по одной из дериватных хромосом при материнском носительстве сбалансированной реципрокной транслокации.

Материалы и методы. Ультразвуковое исследование (УЗИ) проводилось на сканерах Sonoline Versa Plus (Siemens) с использованием трансабдоминального конвексного (4 МГц) и трансвагинальных (6,5 и 7 МГц) датчиков и Voluson 730(GE) с использованием трансабдоминального конвексного (5 МГц) и трансвагинального (7 МГц) датчиков.

Для определения кариотипа плода в 22 недели беременности под контролем УЗ аппарата Medison 8800 с конвексным датчиком 5 МГц трансабдоминальным доступом методом «свободной» руки производилась процедура амниоцентеза и аспирации ворсин плаценты. Для забора материала использовались спинальные иглы типа YALE с атравматическим срезом Qinke, диаметром 19 G, длиной 9 см. Цитогенетические анализы выполнялись генетической лабораторией РНПЦ «Мать и дитя» с помощью стандартной методики GTG-banding полупрямым методом (клетки ворсин плаценты) и с помощью длительного культивирования (клетки амниотической жидкости). Длительность цитогенетического исследования полупрямым методом составила 2 дня, длительного культивирования — 14 дней.

FISH исследование было выполнено с применением двухцветных локус-специфических меток LSI N25 SO/ARSA SG (22q11.2) (Vysis) и LSI NSD1 SO/D5S23, D5S721 SG (5p15.2) (Vysis) для диагностики синдрома Ди Джорджи и синдрома кошачьего крика соответственно. Протоколы денатурации, инкубации и детекции были выполнены согласно инструкции (Vysis). Анализы были выполнены на флюоресцентном микроскопе Eclipse 80i (Nicon).

Результаты и обсуждение. Пациентка Р, белоруска, 20 лет, здорова. Брак первый, неродственный. Беременность вторая. Первая беременность завершилась срочными родами здорового мальчика. При второй беременности в сроке 12 нед 5 дней проведен комбинированный скрининг на хромосомные болезни. При УЗИ копчико-теменной размер (КТР) плода составил 63 мм, толщина воротникового пространства (ТВП, NT) — 1,5 мм (0,94Mo M), риск по синдрому Дауна — 1:1528, врожденных пороков развития не выявлено. При обследовании в сроке 21 нед 6 дней при УЗИ диагностирован врожденный порок сердца у плода мужского пола: тетрада Фало (дефект межжелудочковой перегородки, стеноз легочного ствола, смещение аорты). Также была выявлена гипоплазия тимуса. Выставлен риск по синдрому Ди Джорджи. Проведено медико-генетическое консультирование, в ходе которого семье было предложено прерывание беременности на основании данных УЗИ. Семья от прерывания отказалась. При консультации принято решение о выполнении следующих исследований: стандартное кариотипирование клеток ворсин плаценты и амниотической жидкости, FISH-диагностика синдрома Ди Джорджи. Назначена консультация кардиолога. В течение первых суток по результатам кариотипирования клеток ворсин плаценты был получен кариотип 45,XY,add(5)(p?15),-22, что соответствует несбалансированному кариотипу у плода. Для уточнения типа перестройки проведено кариотипирование лимфоцитов периферической крови супругов, было выявлено наличие сбалансированной

реципрокной транслокации у женщины: 46,XX,t(5;22)(p15.3;q11.2) (рис.1а). С учетом результатов исследования клеток амниотической жидкости и лимфоцитов периферической крови родителей, был установлен окончательный кариотип плода: 45,XY,der(5)t(5;22)(p15.3;q11.2)mat,-22 (рис. 1б). С помощью метода FISH установлен синдром Ди Джорджи, синдром кошачьего крика выявлен не был. Проведено повторное медико-генетическое консультирование, в ходе которого от прерывания беременности семья отказалась, семье было рекомендовано: консультация кардиолога, УЗИ плода в сроке 26–28 недель, родоразрешение с учетом акушерской ситуации, ЭхоКГ и консультация кардиохирурга и генетика новорожденному. Однако, в сроке 26 недель беременность была прервана по показаниям со стороны матери в связи с нарастающим многоводием.

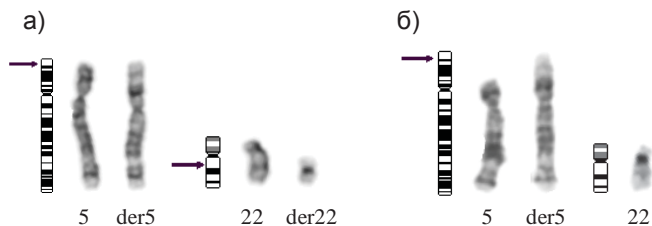


Рис. 1. Хромосомы 5 и 22 у а) матери и б) плода

Несбалансированный кариотип плода явился результатом сегрегации 3:1 с моносомией по дериватной хромосоме в мейозе при формировании женской гаметы. Сегрегация 3:1 наблюдается, если одна из дериватных хромосом тетравалента невелика по размеру. Моносомия по дериватной хромосоме встречается редко, для этого необходимо, чтобы, как в нашем случае, количество отсутствующего материала было незначительно и совместно с жизнеспособностью плода. В этом случае гамета с 22 хромосомами может быть жизнеспособна.

В представленном нами наблюдении одной из участвующих хромосом является хромосома 22 с точкой разрыва в проксимальном отделе длинного плеча. Таким образом, практически весь материал 22-й хромосомы (22q11.2→22qter) переходит на вторую транслокационную хромосому. В результате у плода наблюдается моносомия по дистальному участку короткого плеча 5-й хромосомы (5pter→5p15.3) и моносомия проксимального участка длинного плеча 22-й хромосомы (22pter→22q11.2), что, в итоге, привело к формированию синдрома Ди Джорджи.

В литературе описываются подобные случаи сегрегации 3:1 с моносомией по участку 22 хромосомы 22pter→22q11.2, что говорит о жизнеспособности плодов с подобной перестройкой. Так, Reddy et al., 1996 описали семью с одинаковым несбалансированным кариотипом у двух потомков 45,XX/XY,der(4)t(4;22)(p16.3;q11.2)mat,-22, при этом наблюдались два синдрома: Вольфа-Хиршорна и Ди Джорджи в результате прохождения сегрегации по типу 3:1 в материнском мейозе. Кариотип был описан у двух сибсов с множественными врожденными пороками развития: один из них умер вскоре после рождения, другому на момент описания было 26 месяцев [3]. Jobanputra V., 2005 описал случай частичной моносомии по 11 и 22 хромосомам у плода с кариотипом 45,XY,der(11)t(11;22)(q23;q11.2)mat,-22 при носительстве сбалансированной реципрокной транслокации t(11;22) матерью [4].

Для носителей реципрокных транслокаций прогноз потомства определяется многими факторами, такими, как пол носителя (ниже при отцовском носительстве), модель транслокации, тип сегрегации, ведущей к потенциально жизнеспособным гаметам, дисбаланс жизнеспособных гамет. Оценка риска рождения ребенка с несбалансированным кариотипом также зависит от пути установления носительства транслокации. Так, если носитель транслокации выявлен, например, по причине невынашивания беременности, то риск будет составлять 1,5–2%. Если же транслокация выявлена в связи с рождением ребенка с несбалансированным кариотипом, то риск может увеличиваться до 30% [5]. При медико-генетическом консультировании по прогнозу потомства у носителей транслокаций необходимо принимать во внимание акушерский анамнез, участвующие в транслокации хромосомы и вероятность наступления беременности и рождения ребенка с несбалансированным кариотипом.

В нашем случае следует учесть, что при данной транслокации наиболее вероятными моделями сегрегации являются альтернативная, совместная-1 и 3:1 и некоторые из возможных несбалансированных кариотипов у плода совместимы с жизнеспособностью.

Закключение. Сегрегация 3:1 с моносомией по дериватной хромосоме является очень редким типом. В нашем случае в результате сегрегации 3:1 в материнском мейозе у плода наблюдался несбалансированный кариотип с моносомией по дериватной 22 хромосоме и синдромом Ди Джорджи.

Литература

1. Chromosome abnormalities and genetic counseling / Eds. McKinlay Gardner R.J., Sutherland G.R., 4rd ed. Oxford University Press, 2011. 634 p.
2. The Principles of Clinical Cytogenetics / Eds. Gersen S. L., Keagle M.B., 3rd ed. Human Press Inc., 2013. 569 p.
3. Two sibs with Wolf-Hirschhorn and DiGeorge deletions resulting from an unbalanced chromosome rearrangement, 45,XX/XY,der(4)t(4;22)(p16.3;q11.2)mat,-22 / Kavita S Reddy [et al.] // *Am J Med Genet.* — 1996. — Vol. 33 — P. 852–855.
4. A unique case of der(11)t(11;22),-22 arising from 3:1 segregation of a maternal t(11;22) in a family with co-segregation of the translocation and breast cancer/ Vaidehi Jobanputra [et al.] // *Prenat Diagn.* — 2005. — Vol. 25, № 8. — P. 683–686.
5. Structural differences in reciprocal translocations. Potential for a model of risk in Rcp// *Hum Genet.* — 1979 — Vol. 51 — P. 171–182.

DIAGNOSIS OF UNBALANCED KARYOTYPE IN THE FETUS AS A RESULT OF SEGREGATION 3:1 WITH MONOSOMY IN THE MATERNAL CARRIER OF RECIPROCAL TRANSLOCATION

Gromyko O.A., Golovataya E.I., Egorova T.M., Shepelevich E.V.
Republican Scientific Practical Centre «Mother and Child», Minsk, Belarus

Summary. We presented a case of prenatal diagnosis unbalanced karyotype 45,XY,der(5)t(5;22)(p15.3;q11.2)mat,-22 in the II trimester of pregnancy. Ultrasound examinations, the results of different cytogenetic methods (standard karyotyping, FISH) were presented. Fetal syndrome Di George was diagnosed.

Key words: segregation, reciprocal translocation, DiGeorge syndrome, prenatal diagno.

ГОЛОПРОЗЭНЦЕФАЛИЯ: ДИАГНОСТИКА, МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТОВАНИЕ

Зобикова О.Л., Прибушения О.В.

*Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
Минск, Беларусь*

Резюме. Представлен анализ случаев голопрозэнцефалии (ГПЭ) у пациентов, прошедших медико-генетическое консультирование в РНПЦ «Мать и дитя» за период 2008 — 2012 гг. Показан существенный вклад хромосомной патологии в развитие ГПЭ, включающий чистовые и структурные перестройки хромосом. Определены возможности пренатальной ультразвуковой (УЗ) диагностики и тактика медико-генетического консультирования пробандов с ГПЭ и членов их семей, что позволит предупреждать рождение детей с тяжелыми, некурабельными формами этого порока развития.

Ключевые слова: голопрозэнцефалия, медико-генетическое консультирование, пробанд, врожденный порок развития, хромосомные перестройки.

Введение. ГПЭ — один из наиболее часто встречающихся пороков развития переднего мозга, характеризующийся неполным разделением головного мозга на два полушария. Частота встречаемости данной патологии составляет 1 на 10000–12000 новорожденных и 1 на 250 среди абортированных плодов. ГПЭ может быть вызвана рядом причин: хромосомные перестройки, моногенные заболевания, влияние экзогенных факторов (сахарный диабет у матери, прием во время беременности препаратов, снижающих уровень холестерина (статинов)). Эта аномалия развития центральной нервной системы может быть изолированной или являться одним из компонентов различных синдромов множественных врожденных пороков развития (МВПР). На долю синдромальной патологии приходится от 15% до 25% случаев ГПЭ в комплексе с другими пороками развития. Приблизительно 25–50% всех случаев ГПЭ связаны с хромосомным дисбалансом. Неслучайное распределение хромосомных аномалий указывает на наличие, по крайней мере, 12 различных локусов ГПЭ, включая локусы 2p21, 7q36, 13q32, 18p11.3, 21q22.3 (одни из наиболее часто встречающихся перестроек при выявлении данного типа порока головного мозга). Несиндромальная семейная ГПЭ наследуется преимущественно аутосомно-доминантно и около 30–40% семейных случаев (и не менее 5% от всех зарегистрированных эпизодов несиндромальной ГПЭ) связаны с геном СНН, картированным в локусе 7q36.

Прозэнцефалические пороки развития при ГПЭ имеют различную степень тяжести поражения. В зависимости от степени и области поражения выделяют два типа ГПЭ: классическая (формы алобарная, семилобарная, лобарная) и срединный межполушарный вариант (midline interhemispheric HPE). При алобарной форме ГПЭ полностью отсутствует межполушарная борозда, и, следовательно, отсутствует разделение коры головного мозга на два полушария. При УЗ и МРТ/КТ исследованиях определяется один желудочек и отсутствует серп. Эта клиническая форма является наиболее тяжелой. У пациентов с алобарной формой ГПЭ часто определяются черепно-лицевые дизморфии в виде гипоплазии средней части лица и носа, гипотелоризма, расщелины губы/неба, в тяжелых случаях — циклопия. При семилобарном типе межполушарная борозда недоразвита и присутствует в основном в задних отделах. Ликворная система более развита по

сравнению с алобарной формой — присутствует маленький третий желудочек и задние рога боковых желудочков. Черепно-лицевые дизморфии менее выражены, в некоторых случаях минимальные и проявляются гипертелоризмом, гипоплазией носа и расщелиной губы/неба. Лобарная форма отличается сравнительно более легким течением, межполушарная борозда прослеживается на всем протяжении, но диспластична. Аномалии лицевого скелета, как правило, выражены незначительно или отсутствуют [3].

Цель работы. Провести анализ генетической природы ГПЭ у пациентов, проходивших обследование в РНПЦ «Мать и дитя» за 2008–2012 гг. Определить возможности пренатальной УЗ диагностики и тактику медико-генетического консультирования пробандов и членов их семей при выявлении этого вида порока.

Материалы и методы. В данное исследование включены 49 пробандов с ГПЭ. Диагноз был установлен на основании клинической симптоматики и/или данных инструментальных исследований. Для обследования использованы генеалогический, клинический и инструментальный методы. Анализ клинического фенотипа включал оценку лицевых дисморфий, наличие/отсутствие неврологических проявлений, поражение других органов и систем организма. Использовались функциональные методы: УЗ плода, нейросонография, магнитно-резонансная томография а также патоморфологическая верификация пренатально установленных пороков.

Результаты и обсуждения. Исследуемую группу составили 49 пациентов с ГПЭ. Пренатально выявлено 37 случаев данной патологии ЦНС: По данным скринирующего УЗ исследования плодов ГПЭ, как аномалия развития ЦНС выставлена на 31 плоду, у 6 плодов во 2–3 триместрах беременности определялись другие аномалии головного мозга, некоторые из которых (агенезия мозолистого тела, венрикуломегалия) являлись косвенными признаками ГПЭ. У 12 пробандов ГПЭ выявлена после рождения.

По данным УЗ исследования беременных в группе пренатально установленных случаев алобарная ГПЭ наблюдалась у 21 пациента, семилобарная — у 12, лобарная — у 4. После проведения медико-генетического консультирования были прерваны 32 беременности по генетическим показаниям (12 в первом триместре беременности, 20 во втором). Во всех случаях, когда беременность была прервана, абортированные плоды проходили патоморфологическое исследование (у всех плодов была верифицирована ГПЭ).

Анализ кариотипа проведен 22 из 32 плодам и 2 из 5 родившимся детям, в случаях, когда ГПЭ была пренатально, всего 24 исследования. В 18 из 24 (75%) пренатально выявленных случаях выявлен хромосомный дисбаланс: 47,XX,+13 или 47,XY,+13 (5 случаев); 46,XY,rob(13;14)(q10;q10),+13 (2 случая); 69,XXY (4 случая); по одному случаю 47,XX,+18; mos46,XX,?(i(18)(q10)[12]/45,XX,-18[7]; 46,XX,del(13)(q14); 46,XX,dup(2)(p16p13); 46,XY,der(6); 47,XX,t(5;9)(q31;q22),+der(9)t(5;9); mos46,XX,i(18)(q10)[12]/46,XX,del(18)(p10)[7].

Преждевременными родами закончились 5 беременностей (1 мертворожденный в сроке гестации 34 недели). В 1 из 5 случаев при проведении УЗ скрининга 2 триместра установлена ГПЭ, в 2 случаях пренатально определялась в 3 триместре агенезия мозолистого тела, в 1 венрикуломегалия, у 1 плода — венрикуломегалия с дисгенезией мозолистого тела.

В постнатальной группе (группа составила 12 человек), где ГПЭ была выявлена после рождения, все пациенты имели менее тяжелую форму ГПЭ — лобарную, и нормальный кариотип. Нужно отметить, что первоначально, по результатам проведения нейросонографического исследования головного мозга у детей, эта группа составляла 17 пробандов, но после выполнения уточняющей диагностики (МРТ головного мозга) у 5 из 17 пациентов выявлена киста полости прозрачной перегородки. Эти дети не имели других пороков развития, были клинически здоровы и исключены из группы исследования. ГПЭ была установлена у 10 из 12 пробандов в неонатальном периоде по результатам нейросонографии (подтверждена данными МРТ), и в 2 случаях порок выявлен по результатам аутопсии пациентов с МВПР в возрасте 6 и 9 месяцев.

Лобарная ГПЭ, как изолированным пороком головного мозга, наблюдалась у 4 пациентов. При осмотре детей 3 из 4 были клинически здоровы (возраст на момент осмотра 2,5–4 лет), у 1 ребенка в возрасте 6,5 лет наблюдался левосторонний гемипарез и нормальный интеллект. У 8 пробандов лобарная ГПЭ входила в комплекс МВПР. Все дети имели тяжелую задержку психо-моторного развития и неврологические проявления.

Заключение. Анализ генетической природы ГПЭ у пациентов, проходивших обследование в РНПЦ «Мать и дитя» за период 2008 — 2012 гг., показал, что этот порок развития головного мозга является этиологически гетерогенным и риск повторения в семье зависит от основной причины, приводящей к его возникновению. Установлен значительный вклад хромосомного дисбаланса в развитие ГПЭ — 75%, что согласуется с данными и других исследователей [1]. Тяжелые формы ГПЭ с высокой вероятностью диагностируются при пренатальном УЗ скрининге беременных первого и второго триместров. Они часто являются маркерами хромосомных заболеваний, в первую очередь синдрома Патау и полиплоидии, как наиболее часто встречающихся хромосомных аномалий в популяции. Пренатальная УЗ диагностика более легкой формы ГПЭ — лобарной, представляет определенные трудности и требует уточняющей диагностики — проведения МРТ, КТ.

Выявление изолированного порока в виде лобарной формы ГПЭ не исключает нормального развития ребенка. ГПЭ, входящая в состав МВПР, предполагает неблагоприятный витальный и неврологический прогнозы.

У матерей с сахарным диабетом риск рождения ребенка с ГПЭ составляет 1%. Для родителей пациента, у которого выявлена ГПЭ, входящая в состав определенного синдрома, риск повторения данного порока зависит типа наследования синдрома. При отсутствии клинических проявлений ГПЭ у родителей и sibсов пробанда их, тем не менее, следует тщательно обследовать на наличие стертых форм и микросимптомов, связанных с этим пороком (аномалия, отсутствие уздечки, наличие единственного верхнего резца). Легкие фенотипические проявления у родителя не дают возможности предположить тяжесть поражения головного мозга у ребенка. Для родителей с отсутствием идентифицированных причин развития ГПЭ и стертых малых форм, указывающих на аутосомно-доминантный тип наследования, эмпирический риск повторения составляет 4–5%.

Таким образом, тяжелые формы ГПЭ хорошо визуализируются при проведении УЗ скрининга на ранних сроках беременности, это позволяет предложить родителям дополнительные методы исследований. По результатам цитогенетического исследования амниоцитов, в случае наличия хромосомного заболевания и/или сопутствующей патологии, возможно прерывание беременности поражен-

ным плодом. В тоже время, более легкая форма ГПЭ (лобарная) представляет определенные трудности для ранней диагностики на пренатальном этапе, и в семьях высокого риска требует дополнительных методов исследования (КТ/МРТ).

Литература

1. N.J. Leonard Prenatal diagnosis of holoprosencephaly (HPE) in a fetus with a recombinant (18)dup(18q)inv(18)(p11.31q11.2) / N.J. Leonard, D.J. Tomkins, N. Demianczuk // J..Prenat Diagn. — 2000. — Vol.20. — P.947–949.
2. C.Y. Johnson. Non-genetic risk factors for holoprosencephaly / C.Y. Johnson, S.A. Rasmussen // Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet. — 2010. — Vol.154. — P.73–85.
3. Holoprosencephaly due to numeric chromosome abnormalities / B.D. Solomon [et al.]. — Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet. — 2010. — Vol.54. — P.146–148.
4. Analysis of genotype-phenotype correlations in human holoprosencephaly / B.D. Solomon [et al.]. — Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet. — 2010. — Vol.154. — P — 133–141.
5. Holoprosencephaly / C. Dubourg [et al.]. — Orphanet J. Rare Dis. — 2007. — Vol.1 — P. 2–8.

HOLOPROSENCEPHALY: DIAGNOSTICS, GENETIC COUNSELING

Zobikova O.L., Pribushenya O.V.

Republican Scientific Practical Centre «Moter and Child», Minsk, Belarus

Summary. Holoprosencephaly is the most common developmental disorder of the human forebrain and involves incomplete or failed separation of the cerebral hemispheres. The epidemiology, clinical features, diagnostic approach, management, and outcomes of HPE are discussed. Chromosomal abnormalities account for the most commonly identified cause of HPE. However, there are often unidentifiable causes in patients with nonsyndromic, nonchromosomal forms of HPE. Further research will enable us to better understand the pathogenesis and causes of HPE, and thus to improve the genetic counseling of patients and their families.

Keywords: holoprosencephaly, genetic counseling.

АНОМАЛИИ РАЗВИТИЯ МОЗЖЕЧКА: ПОПУЛЯЦИОННЫЕ, КЛИНИЧЕСКИЕ И ГЕНЕАЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Ильина Е.Г., Ершова-Павлова А.А., Карпенко Г.А., Ринкевич Е.П.,
Хмель Р.Д., Наумчик И.В.

*Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
Минск, Беларусь*

Резюме. По базе данных Белорусского регистра врожденных пороков развития (БР ВПР) определены популяционные частоты аномалий развития мозжечка (АРМ) у живорожденных, мертворожденных и плодов, абортированных по генетическим показаниям. По данным Регистра синдромов множественных ВПР (РС МВПР) и текущим наблюдениям проведен клинико-генеалогический анализ результатов обследования 199 пациентов с АРМ и членов их семей. Определены структура пороков, аномалии развития, сопутствующие АРМ при неклассифицированных комплексах МВПР (НК МВПР).

Ключевые слова: аномалии развития мозжечка, пробанд, синдром, популяционный, клинико-генеалогический анализ.

Введение. Аномалии развития мозжечка (АРМ) — недоразвитие или (редко) полное отсутствие тканей мозжечка, являющегося отделом головного мозга, отвечающим за координацию движений, регуляцию равновесия и мышечного тонуса. В последние годы обсуждается важность роли мозжечка в координации высших когнитивных функций. Дисфункцию мозжечка связывают с дефицитом пространственной навигации, аутизмом, мутизмом, а также нарушением способности к обучению [1].

Структурные нарушения мозжечка представлены гетеротопиями, гипоплазией/дисплазией зубчатых ядер, аплазией других ядерных групп, нарушениями миелинизации и другими аномалиями [2, 3].

Причинами развития ВПР мозжечка, как и любых других аномалий развития, могут быть различные генетические и средовые факторы. Развитию порока способствуют инфицирование вирусами краснухи, цитомегалии, токсоплазмоза, прием варфарина, вальпроевой кислоты, алкоголя, свинцовая интоксикация. Хроническая гипоксия в I триместре беременности провоцирует мозжечковые дисплазии в эксперименте на животных, глубокая недоношенность является фактором, приводящим к дизрупции развивающегося мозжечка. Одной из причин формирования аномалий мозжечка могут быть врожденные нарушения метаболизма. Пероксисомные болезни, дефекты окисления жирных кислот ведут к нарушению миграции нейронов. Материнская фенилкетонурия являются причиной формирования пороков мозжечка в сочетании с дисгенезией мозолистого тела. Нарушение обмена фолиевой кислоты приводит к дефектам невральнoй трубки, нарушение обмена холестерина может быть причиной пороков мозжечка, сопутствующих голопрозэнцефалии. Синдром врожденного нарушения гликозилирования ведет к уменьшению размеров мозжечка при сохранении его формы, но с выраженной потерей белого и серого вещества [4, 5]. Из генетических дефектов, лежащих в основе формирования АРМ, известны мутации при синдроме Жубера (отсутствие или недоразвитие червя мозжечка, а также ствола мозга), мутация гена *CASK* I при гипоплазии мозжечка в составе комплексного ВПР ЦНС [6].

АРМ мозжечка наблюдаются довольно часто, могут быть изолированными или сочетаться с другими ВПР ЦНС, что усугубляет прогноз для развития пробанда и витальный прогноз в целом. У пациентов с АРМ отмечается комплекс симптомов, включая когнитивные, аффективные и поведенческие нарушения [1, 4, 7, 8]. Проблемы с психическим развитием обычно выражены при сочетании АРМ с другими аномалиями развития ЦНС, встречающимися примерно у 2/3 пациентов. При АРМ нередко отмечается высокая частота кровного родства родителей, случаи у сибсов, что свидетельствует в пользу существенного вклада рецессивной компоненты в этиологию порока [5, 6].

Мозжечок в ходе эмбриогенеза начинает формироваться на 37 день внутриутробного развития. Закладка ядер происходит на 2–3 месяц, на 4 — начинается формирование коры, завершающееся к 8 месяцу [3]. Сроки формирования мозжечка имеют значение для пренатального ультразвукового (УЗ) выявления аномалий его развития. С учетом особенностей формирования мозжечка в период эмбрионального развития на сегодняшний день УЗ исследование беременных женщин позволяет выявить у плода АРМ во 2 триместре.

Материал и методы исследования. Для сбора и анализа данных о количестве и популяционной частоте АРМ в республике за период 2008–2014 гг. использовали компьютеризированную базу Белорусского регистра ВПР (БР ВПР) [9].

Сбор и анализ клинических и генеалогических данных о пациентах с АРМ осуществляли с использованием компьютеризированной базы Регистра синдромов МВПР (РС МВПР) и текущих наблюдений. Всего за 1980–2014 гг. собрана информация о 199 пробандах с АРМ и членах их семей, прошедших медико-генетическое консультирование в РНПЦ «Мать и дитя». Пробандом считались живорожденные, мертворожденные, плоды, абортированные по генетическим показаниям.

В случае пренатального выявления тяжелых инвалидизирующих форм АРМ и последующего прерывания беременности таким плодом, осуществлялась патоморфологическая верификация диагноза [10].

В работе использовали УЗ, клиничко-генеалогический, патоморфологический, цитогенетический, статистический методы.

Результаты исследования и обсуждение. По базе данных БР ВПР проведена оценка количества и популяционных частот АРМ в республике за 2008–2014 гг. Как видно из приведенных в таблице 1 данных, эта форма ВПР ЦНС ежегодно выявлялась в среднем в 19 случаях. Популяционные частоты этого порока за анализируемый период составили в среднем 0,18‰. Поскольку АРМ может клинически не проявляться и, соответственно, не всегда диагностироваться у пробандов, популяционная частота этого порока возможно, выше, чем по данным БР ВПР.

Таблица 1 — Количество случаев и популяционная частота аномалий развития мозжечка в Республике Беларусь за 2008–2014 гг.

Количество/Год	2008 г.	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	Всего/ средние за 7 лет	
Количество новорожденных	108106	109621	108329	109475	116367	118573	119026	789497/ 112785,3	
Количество живорожденных	107725	109268	108032	109203	116094	118291	118745	787358/ 112479,7	
Количество мертворожденных	381	353	297	272	273	282	281	2139/ 305,6	
Кол-во ВПР	Живорожденные	7	6	4	6	8	11	7	49/7,0
	Мертворожденные	1	1	1	0	1	2	0	6/0,9
	Плоды, абортiroванные по генетическим показаниям; ЭПД*, %	17 68,0%	15 68,2%	7 58,3%	12 66,7%	9 50,0%	17 56,7%	9 56,2%	86/12,3 424,1/ 60,6%
	Всего	25	22	12	18	18	30	16	95/19,0
	ПЧ**, ‰	0,23‰	0,20‰	0,11‰	0,16‰	0,15‰	0,25‰	0,13‰	1,23/ 0,18‰

* ЭПД (эффективность пренатальной диагностики) — отношение пренатально диагностированных ВПР к общему количеству выявленных аномалий, %

** ПЧ (популяционная частота) — абсолютное количество ВПР на 10^3 рождений, ‰

Необходимо отметить, что эффективность пренатальной диагностики (ЭПД) АРМ составила 60,6%, что свидетельствует о достаточно высоком уровне пренатального УЗ выявления этой формы порока.

Материал о 199 пробандах с АРМ был разделен на 3 группы:

- изолированные формы АРМ — 71 пробанд (35,7%);
- синдромы МВПР с АРМ — 43 пробанда (21,6%);
- НК МВПР, включающие АРМ, — 85 пробандов (42,7%).

Из дальнейшего анализа диагностированные синдромы были исключены, изолированные формы АРМ (71 случай) и АРМ в составе НК МВПР (85 случаев) анализировались раздельно, но по общей схеме.

Пол и исходы беременностей пробандом с АРМ представлены в таблице 2. Как видно из приведенных данных, достоверных различий в соотношении полов при изолированной форме АРМ не выявлено. При АРМ в составе НК МВПР достоверно преобладал мужской пол ($t=2,3$; $P<0,001$), что характерно для ВПР мультифакториального генеза с низким риском повторения для sibсов. Наличие АРМ в составе комплекса НК МВПР не увеличивает риск повторения для sibсов.

Таблица 2 — Пол и исходы беременностей пробандом с аномалиями развития мозжечка

Исход беременности	Изолированная форма АРМ		АРМ в составе НК МВПР	
	Девочки	Мальчики	Девочки	Мальчики
Доношенные	10	12	8	22
Недоношенные	6	5	12	13
Прерванные (по генетическим показаниям)	15	20	14	13
Мертворожденные	3	-	2	1
Всего	34	37	36	49

Показано, что беременность плодом с АРМ завершилась досрочно при изолированных формах АРМ в 15,5% случаев и при АРМ в составе НК МВПР — в 29,4%. Частота мертворождаемости среди пробандов с АРМ составила 4,2% (изолированные формы) и 3,6% (в составе НК МВПР).

Согласно нашим данным 43,6% пробандов с изолированной формой АРМ имели сопутствующие ВПР ЦНС, преимущественно врожденную гидроцефалию и аплазию/гипоплазию мозолистого тела. Среди прочих сопутствующих АРМ ВПР преобладали пороки сердца, скелета (контрактуры, деформации) и мочевыделительной системы.

Частота спонтанных абортс ранних сроков у матерей пробандов с АРМ составила 11,7±0,4 недели, что от данных в популяции (12,0±0,1 недель) достоверно не отличалось. Кровного родства или симпатрических браков среди обследуемых семей не отмечено. Отсутствие изменений этих параметров свидетельствует против существенного вклада рецессивной компоненты в этиологию изолированных форм АРМ.

Такой «индикатор» вклада доминантной компоненты в этиологию изучаемой формы ВПР как средний возраст отцов, оказался несколько выше популяционного, составив 28,2±0,4 года (27,2±0,1 лет в популяции; по t-тесту Стьюдента разница не достоверна, t=1,1).

Указаний воздействия на организм беременных женщин при АРМ у плода потенциальных тератогенов не выявлено. У всех женщин при цитогенетическом обследовании был нормальный набор хромосом.

Среди выживших детей с АРМ показатель умственной отсталости, психические и неврологические нарушения составил 86,0%, что свидетельствует о неблагоприятном социальном прогнозе для пациентов этой группы.

Среди 46 sibсов пробандов с АРМ повторных случаев этой формы порока или неврологической патологии не выявлено. В одной из семей у брата пробанда был отмечен ВПР сердца, в другой — у 1 sibса НК МВПР. Среди родителей пробандов с АРМ ВПР обнаружены не были.

Выводы. Анализ полученных данных позволяет сделать следующие выводы:

1. По данным БР ВПР установлено, что популяционный показатель частоты АРМ составил в среднем 0,18‰.

2. За исследуемый период эффективность пренатальной диагностики АРМ была в среднем 60,6%, что свидетельствует о достаточно высоком уровне пренатального УЗ выявления этого порока.

3. Из всех обследованных 199 пробандов в 35,7% случаев АРМ была в виде изолированной формы, в 21,6% случаев входила в состав синдромов МВГПР различной этиологии, в 42,7% случаев была в составе НК МВГПР.

4. Пробанды с изолированной формой АРМ имели сопутствующие ВГПР ЦНС в 43,6% случаев, преимущественно врожденную гидроцефалию и аплазию/гипоплазию мозолистого тела. В группе НК МВГПР среди сопутствующих ВГПР других органов и систем преобладали пороки сердца, скелета (контрактуры, деформации), мочевыделительной системы.

5. Среди 46 сибсов, а также других родственников пробандов с АРМ пороки мозжечка или другие формы ВГПР головного мозга не обнаружены.

6. При медико-генетическом консультировании пробандов и членов их семей необходимо учитывать, что более 20% случаев АРМ входят в состав синдромов МВГПР той или иной этиологии. Кроме того, у пробандов с АРМ достаточно часто наблюдаются другие сопутствующие пороки ЦНС, а также сопутствующие пороки других органов и систем, что требует детального обследования пробанда с привлечением, в случае необходимости, специалистов соответствующего профиля.

Литература

1. Gordon N. The cerebellum and cognition // *Eur. J. Paediatr. Neurol.* — 2007. — V. 11. P. 232–234.
2. Тератология человека / И.А. Кириллова [и др.]; под ред. Г.И. Лазюка. — М.: Медицина, 1991. — 480 с.
3. Перинатальная патология / М.К. Недзьведь [и др.]; под ред. М.К. Недзьведя. — Мн: Выш. шк., 2012. — 575 с.
4. Клейменова И.С. Современные подходы к классификации аномалий мозжечка (обзор литературы) // Альманах «Исцеление», Научно-терапевтический центр по профилактике и лечению психоневрологической инвалидности, Москва. — 2011. — Вып. 8. — WWW/ntc-pni.ru/Almanah8.html.
5. Sztriha L., Gonzales J. Spectrum of malformations of the hind brain in a cohort of children with high rate of consanguinity // *Am. J. Med. Genet.* — 2005. — V. 37 — P. 1–8.
6. Najm J., Horn D., Wimlinger I., Golden J. et al. Mutations of CASK gene cause an X-linked brain malformation phenotype with microcephaly and hypoplasia of brainstem and cerebellum // *Nature Genet.* — 2008. — V. 40. — P. 1065–1067.
7. Schmahmann J.D. Disorders of the cerebellum: ataxia, dysmetria of thought, and the cerebellar cognitive affective syndrome // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* — 2004. — V. 16. P. 367–378.
8. Schmahmann J.D., Weilburg J.B., Sherman J.C. The neuropsychiatry of the cerebellum — insights from the clinic // *Cerebellum.* — 2007. — V. 6. — P. 254–267.
9. Зацепин И.О., Хмель Р.Д., Наумчик И.В., Ильина Е.Г., Ершова-Павлова А.А. Учет и анализ сведений в системе Белорусского регистра врожденных пороков развития. Инструкция по применению // Мн. — 2009. — 12 с. (Утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь 30.01.2009 г.).
10. Новикова И.В. Патологоанатомическая верификация пренатальных диагнозов пороков развития у плодов I триместра // Сб. материалов I съезда патологоанатомов Республики Беларусь «Высокие технологии в морфологии, их значение в клинике и перспективы внедрения в практическое здравоохранение. — Минск. — 2006. — С. 122–123.

MALFORMATIONS OF THE CEREBELLUM: POPULATION, CLINICAL AND GENEALOGICAL ASPECTS

Цыина Н.Г., Ershova-Pavlova A.A., Karpenko G.A., Rinkevich E.P.,
Khmel R.D., Naumchik I.N.

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

Summary. Database Byelorussian register of congenital malformations determined the population frequency of malformations of the cerebellum in live births, stillbirths and fetuses, aborted for genetic reasons. According to the Register of multiple congenital malformations and ongoing observations of clinical and genealogical analysis of the survey results 199 patients with malformations of the cerebellum and members of their families.

Keywords: malformations of the cerebellum, congenital malformation, proband, syndrome, population frequency, clinical-genealogical analysis.

СПИНАЛЬНАЯ МЫШЕЧНАЯ АТРОФИЯ: ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНТИСМЫСЛОВЫХ ОЛИГОНУКЛЕОТИДОВ ДЛЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ СТРАТЕГИИ

Сокольник В.П.

РНПЦ «Мать и дитя», Минск, Беларусь

Реферат. Спинальная мышечная атрофия (СМА) — наиболее часто встречающееся нервно-мышечное заболевание, характеризующееся дегенерацией α -моторных нейронов. Причиной СМА являются мутационные повреждения SMN1-гена, приводящие к недостаточной экспрессии функционального SMN-белка. В данной работе мы представляем данные относительно недавних достижений в области разработки молекулярных подходов к лечению СМА.

Ключевые слова: спинальная мышечная атрофия, SMN, антисмысловые олигонуклеотиды.

Введение. Проксимальная спинальная мышечная атрофия (СМА) — моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. По тяжести и времени клинической манифестации выделяют три детские формы: СМА I — болезнь Верднига-Гоффмана (манифестирует в первые месяцы жизни), СМА II — промежуточная по тяжести форма (проявляется между 6 и 18 месяцами жизни) и СМА III — болезнь Кугельберга-Веландера, наиболее легкая форма СМА (симптомы возникают в возрасте от 17 месяцев до 6 лет и старше) [1]. Детерминирующим геном для СМА, вне зависимости от формы заболевания, является теломерная копия (SMN1) гена SMN (survival motor neuron gene), которая идентифицирована на длинном плече хромосомы 5 в локусе q13. Мутации SMN1 выявлены у подавляющего большинства пациентов со СМА, при этом около 95% из них имеют гомозиготные делеции этого гена [2].

Установлено, что у человека рядом с геном SMN1 находится его центромерная копия — SMN2. Оба гена имеют по 9 экзонов. В норме транскрибируются оба

гена. Нуклеотидные последовательности SMN1 и SMN2 идентичны на 99%, однако SMN2-ген продуцирует, главным образом, транскрипт, теряющий экзон 7. Причиной этого факта является замена в гене SMN2 нуклеотида 840С на Т внутри экзона 7. Данная замена не влияет на аминокислотную последовательность белка, однако приводит к альтернативному сплайсингу, в результате чего только 10% транскриптов SMN2 являются полноразмерными, имеют экзон 7 и не отличаются от мРНК полной длины, считанных с гена SMN1. Полноразмерные транскрипты генов SMN1 и SMN2 содержат стоп-кодон в экзоне 7 и кодируют белок длиной в 294 аминокислоты. Терминация трансляции при отсутствии экзона 7 имеет место в 5'-конце экзона 8. Белок, транслируемый из мРНК без экзона 7, является усеченным (теряет 8 карбокситерминальных аминокислот), обладает сниженной способностью к олигомеризации и быстро деградирует. При СМА, когда SMN1-ген полностью отсутствует или с нарушенной структурой, SMN2, хотя и остается в неизменном виде, обеспечивает образование незначительного количества белка полной длины, которого недостаточно для предотвращения клинических симптомов СМА [3-8].

В настоящее время известно около 16 терапевтических программ, которые находятся на различных стадиях доклинических и клинических испытаний [8]. Первоочередной задачей для большинства из них стала разработка стратегии, направленной на оверэкспрессию белка полной длины из SMN2.

В настоящей работе мы приводим данные об использовании антисмысловых олигонуклеотидов (ASO) для модуляции сплайсинга SMN2.

Механизмы сплайсинга 7-го экзона гена SMN1. Экзон 7 SMN1-гена характеризуется наличием относительно слабых 3'- и 5'-сайтов сплайсинга. Баланс между экспрессией полноразмерной мРНК и мРНК, теряющей экзон 7, достигается благодаря сложному взаимодействию между позитивными и негативными транс-действующими факторами. Некоторые из них присоединяются к экзонным или интронным *cis*-регуляторным последовательностям сплайсинга — энхансерам и сайленсерам (супрессорам). Критическим является AG-обогащенный энхансер сплайсинга в экзоне 7 (SE2), который служит присоединяющим субстратом для транс-действующих факторов, таких как белки SR (serine/arginine-rich) и SR-like. Фактор hTra2- β 1, из семейства белков SR-like, непосредственно присоединяется к этому энхансеру и может способствовать мобилизации других позитивных факторов сплайсинга, таких как SRp30c, hnRNP-G, RMBY, hnRNP-Q1 и TDP43. Еще один важный сайт расположен в 5'-конце экзона 7 (SE1) и узнается фактором сплайсинга SF2/ASF. Существуют также расположенные в интроне 7 энхансеры (ISE), которые связывают регуляторные элементы, такие как TIA1 (Рис. 1А). Хотя негативные сплайсинговые факторы присутствуют в про-мРНК SMN1, их влияние нивелируется позитивными элементами, что приводит к включению экзона 7 в мРНК [7, 8]

Механизмы сплайсинга 7-го экзона гена SMN2. Транзиция 840С→Т повреждает один из важных энхансеров — SE1, в результате чего нарушается его взаимодействие с факторами сплайсинга SF2/ASF. Кроме этого, создается новый специфичный для SMN2 ингибиторный элемент, который является субстратом для негативных факторов сплайсинга, включая, hnRNPA1 и Sam68. Имеются также SMN2-ассоциированные экзонные и интронные сайленсеры, которые действуют вырезанию экзона 7, среди них: элемент 1 в интроне 6, присоединяющий факторы PTB и FUS-BP; 3'-кластер на 3'-конце экзона 7; нуклеотидное раз-

личие между SMN1 и SMN2 внутри интрона 7, способствующее присоединению негативного фактора hnRNP A1; ISS-N1, расположенный вблизи 3'-сайта сплайсинга (Рис. 1Б) [7].

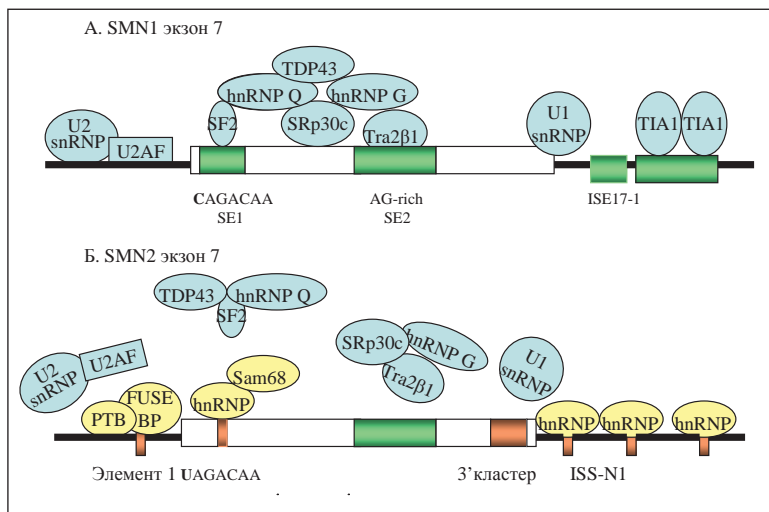


Рисунок 1 — Модель сплайсосома экзона 7 генов SMN1 по Lorson M. и Lorson C. [7]

Таким образом, перечисленные выше структурные особенности гена SMN2 приводят к тому, что преобладающим транскриптом становится транскрипт, теряющий экзон 7, и только 10% мРНК являются полноразмерными (Рис. 2).

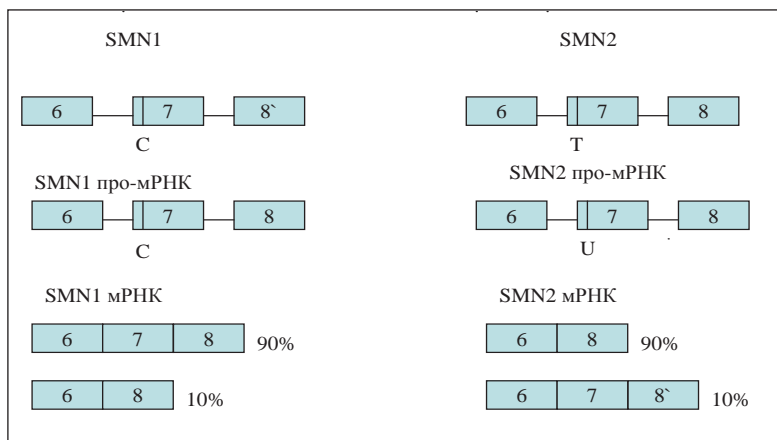


Рисунок 2 — Сплайсинг SMN1 и SMN2 в 3'-области

Механизм терапевтической стратегии, основанной на использовании антисмысловых РНК-молекул. Известно несколько терапевтических препаратов, которые могут быть использованы для индукции экспрессии белка полной длины из SMN2 при СМА, например, вальпроевая кислота, бутират натрия и asf-rubicin. Однако, как показали клинические испытания этих веществ, хотя они и являются эффективными усилителями включения экзона 7 в SMN2 мРНК, эти лекарства обладают определенной токсичностью и могут оказать нежелательное влияние на сплайсинг других генов. Более специфичная регуляция сплайсинга SMN2 про-мРНК может быть достигнута с помощью ASO — относительно коротких цепочек нуклеотидов, способных узнавать нужные последовательности нуклеиновых кислот с высокой степенью специфичности и тем самым направлять сплайсинг экзона 7 SMN2 про-мРНК на восстановление экспрессии достаточного количества белка полной длины. Различные типы ASO были сконструированы и изучены в культуре клеток и на модельных животных, например, ASO, блокирующие 3'-сайт сплайсинга экзона 8 SMN2; ASO, направленные на блокировку интронных сайленсеров ISS-N1 и E1, а именно: 2'-O-methyl ASO, ASO 10–27 (2'-O-(2-methoxyethyl phosphorothioate-modified ASO), MO HSMN2Ex7D(-10–29), PМО(-10–29), PМО(-10–31), PМО(-10–34), PМО25 (-10–34), PМО18 (-10–27) и PМО20 (-10–29). Для достижения устойчивости ASO к нуклеазам и метаболической деградации обычно используют три различных химических модификации: 2'-O-methyl phosphorothioate (2OMePS), 2'-O-Methoxyethyl (MOE), and morpholino (PМО) [9]. Разработаны также бифункциональные синтетические РНК, состоящую из двух частей, одна из которых является комплементарной к экзону 7 последовательностью, а другая, хвостовая часть, служит субстратом для присоединения таких факторов сплайсинга как белки SR, hTra2-β1 и SF2/ASF. Примером бифункциональных ASO являются U7 snRNA (antisense U7 snRNAs с ESE) и Tra2-E1 (2'-O-methyl bifunctional RNA) [9]. Альтернативной молекулярной клинической стратегией при СМА может быть так называемая trans-сплайсинговая РНК-терапия. Для этого требуется синтетическая РНК, состоящая из трех доменов: антисмыслового домена, присоединяющегося к эндогенной SMN2 про-мРНК в области интрона 6, сплайсингового домена с интроном, подвергающегося сплайсинговой реакции, и интактного SMN1 экзона 7. Продуктом является химерная мРНК, которая транслируется в функциональный белок [7].

Таким образом, последние два десятилетия отмечены значительными достижениями в понимании молекулярных механизмов патогенеза СМА. Открытие генов SMN и установление возможности модулировать экспрессию полноразмерного SMN-белка из SMN2 стимулировало интерес фармацевтических компаний к разработке ASO, направленных на предотвращение клинических симптомов этого заболевания. И хотя в настоящее время нет опубликованных данных об эффективном использовании данной стратегии у пациентов со СМА, совместные успехи академических, промышленных и частных групп позволяют надеяться на скорый прогресс в разработке клинических протоколов для лечения этого тяжелейшего заболевания.

Літэратура

1. Munsat T. L., Davies K. E. International SMA consortium meeting (26–28 June 1992, Bonn, Germany) // *Neuromusc. Disord.* — 1992. — Vol. 2, N 5–6. — P. 423–428.
2. Lefebvre S., Burglen L., Reboulet S. et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene // *Cell.* — 1995. — Vol. 80, N 1. — P. 155–165.
3. Lorson C. L., Hahnen E., Androphy E. J., Wirth B. A single nucleotide in the SMN gene regulates splicing and is responsible for spinal muscular atrophy // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1999. — Vol. 96. — P. 6307–6311.
4. Lorson C. L., Rindt H., Shababi M. Spinal muscular atrophy: mechanisms and therapeutic strategies // *Hum. Mol. Genet.* — 2010. — Doi:10.1093/hmg/ddq147. R1–R8.
5. MacKenzie A. Sense in antisense therapy for spinal muscular atrophy // *N. Engl. J. Med.* — 2012. — Vol. 366, N 8. — P. 761–763.
6. Porensky P.N., Burghes A.H.M. Antisense oligonucleotides for the treatment of spinal muscular atrophy // *Hum. Gene Therapy.* — 2013. — Vol. 24. — P. 489–498.
7. Lorson M. A., Lorson C. L. SMN-inducing compounds for the treatment of spinal muscular atrophy // *Future Med. Chem.* — 2012. — Vol. 16, N 4. — P. 2067–2084.
8. Cherry J. J., Kobayashi D. T., Lynes. M. M. et al. Assays for the identification and prioritization of drug candidates for spinal muscular atrophy// *ASSAY and Drug Devel. Technol.* — 2014. — Vol. 12, N. 6. — P. 315–341.
9. Zanetta Ch., Riboldi G., Nizzardo M. et al. Molecular, genetic and stem cell-mediated therapeutic strategies for spinal muscular atrophy (SMA) // *J. Cell. Mol. Med.* — 2014. — Vol 18, N 2. — P. 187–196.

THERAPEUTIC STRATEGIES FOR SPINAL MUSCULAR ATROPHY WITH ANTISENSE OLIGONUCLEOTIDES

Sokolnik V.P.

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

Summary. Proximal spinal muscular atrophy (SMA) is an autosomal recessive neuromuscular disorder, caused by disruption of the survival motor neuron gene 1 (SMN1), leading to insufficient expression of the functional full-length SMN protein. In this report we summarize recent advances in research leading to molecular treatment of SMA.

Key words: spinal muscular atrophy, SMN, antisense oligonucleotides.

СЕЛЕКТИВНАЯ РЕДУКЦИЯ ПЛОДА С СИНДРОМОМ ДАУНА ВО 2-М ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ, НАСТУПИВШЕЙ В РЕЗУЛЬТАТЕ ЭКО

О.В. Прибушена, В.Л. Семенчук, Т.А. Плевако, О.М. Хурс, А.С. Бойша
*ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»
Министерства здравоохранения Республики Беларусь*

В статье представлены результаты диагностики хромосомной болезни — синдрома Дауна, у одного из плодов при дихориальной диамниотической двойне у пациентки после экстракорпорального оплодотворения. Обсуждается тактика медико-генетического консультирования и ведения беременности. Описаны особенности процедуры селективной редукции в 20 недель беременности плода с хромосомной патологией путем лазерной коагуляции пуповины. Исход беременности: срок родоразрешения составил 38,0 недель, масса новорожденной девочки 3 920 г.

Ключевые слова: многоплодие, двойня, синдром Дауна, селективная редукция, медико-генетическое консультирование.

Введение. Частота многоплодия как во всем мире, так и на территории СНГ в последние десятилетия значительно возросла, и в настоящее время увеличение числа многоплодных беременностей в первую очередь определяется двумя тенденциями [1]. Одной из основных причин является применение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) и методик индукции овуляции. Среди циклов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) диагностируется 31% двоен и более 3% троен [2]. Второй основной причиной роста числа многоплодия является увеличение среднего возраста рожаящих женщин. Процент возрастных женщин среди беременных разных стран варьирует и может достигать 17–25%. Во многих развитых странах Западной Европы этот показатель связан с особенностями социально-экономической жизни общества, и наблюдается неуклонный рост числа женщин старше 35 лет, принимающих решение о деторождении [3].

Все женщины старшей возрастной группы имеют более высокий риск по хромосомным болезням (ХБ) плода и нуждаются в иной тактике ведения беременности, проведении пренатальной диагностики и специфических пренатальных процедур в случае диагностики врожденных пороков развития (ВПР) у плода.

Медико-генетическое консультирование (МГК) при подозрении на наличие наследственной и врожденной патологии у плода при многоплодной беременности является непростой задачей и включает в себя оценку рисков ХБ по данным комбинированного скрининга, результатов ультразвукового (УЗ) исследования, определение зиготности и хориальности, консультирование относительно проведения диагностической инвазивной пренатальной процедуры и последующий выбор пренатальной и акушерской тактики.

При диагностике ВПР или ХБ у одного из плодов при многоплодной беременности семейной паре при МГК предлагается 3 варианта ведения:

- продолжение беременности без каких-либо вмешательств;
- прерывание беременности;
- проведение селективной редукции (СР) пораженного плода.

Для пациентов долго и безуспешно борющихся с бесплодием прерывание беременности часто становится неприемлемым. В то же время, продолжение бе-

ременность и ожидание рождения заведомо больного ребенка является тяжелым шагом для многих пациентов программ ЭКО. В подавляющем большинстве случаев такие семьи выбирают альтернативный путь — проведение СР.

Среди техник СР, применяемых во 2-м триместре беременности, описаны введение тромбообразующих препаратов в пуповину путем чрезкожной пункции спинальной иглой с использованием УЗ контроля, биполярная и лазерная коагуляция пуповины и другие.

Золотым стандартом в настоящее время считается биполярная коагуляция пуповины, техника которой была описана Deprest J.A. et al., 1999 [4]. Методика лигирования пуповины описана Lemery D.J. et al., 1994 [5] и выполняется с использованием форцепсов для биопсии ворсин хориона (БВХ). Данная операция иногда применяется в клинической практике и в настоящее время [5, 6]. Оклюзия пуповины с использованием лазера является часто применяемой процедурой в сроке беременности 15–20 недель, особенно до 17 недели гестации. Использование в более поздние сроки беременности ограничено диаметром пуповины и размером (отеком) вортонова студня.

Материалы и методы. УЗ исследования выполнены на аппарате VOLUSON 730 с использованием трансабдоминального конвексного датчика 5 МГц и трансвагинального датчика 7 МГц. Инвазивные манипуляции проведены при УЗ контроле в режиме реального времени с использованием УЗ аппарата Medison Accu-vix V10 с трансабдоминальным конвексным датчиком 5 МГц. Процедуры селективной лазерной коагуляции сосудов пуповины выполнены фетоскопом фирмы «KarlStorzGmbH» (Германия) с набором миниатюрных жестких эндоскопов прямого видения 0° диаметром 1 мм, длиной 20 см с апертурным углом 70°, оптикой переднебокового видения 30°, тубусом фетоскопии диаметром 1,3 мм с двумя изолированными каналами для лазерных зондов диаметром 600 мкм. Использован хирургический лазерный аппарат «ФОТЭК ЛК-50» (Беларусь) с длиной волны 1064 мкм, мощностью 60 Вт с импульсным режимом работы, с частотой повторения импульсов 50 Гц, с длительностью импульсов 150–250 мкс и световодом диаметром 600 мкм.

Биохимические и цитогенетические исследования выполнены в генетических лабораториях ГУ РНПЦ «Мать и дитя». Пренатальный хромосомный анализ проведен на препаратах дифференциально (GTG-banding) окрашенных метафазных хромосом, полученных из культивированных амниоцитов плода по стандартной методике. Выделение некультивированных амниоцитов из образца амниотической жидкости, полученной при СР, и приготовление препарата интерфазных ядер выполнены согласно методикам, описанным Rautenstrauss B.W., Liehr T. et al. [7]. Молекулярно-цитогенетическое исследование (метод интерфазной FISH) проведено по стандартному протоколу. Для анализа использована локуспецифическая ДНК-проба LSI 21 (21q22.13–q22.2: D21S259, D21S341, D21S342) SO (Vysis-Abbott Mol. Inc.).

Результаты. СР во 2-м триместре беременности применяется не часто, что связано с медицинскими и психологическими сложностями и требует индивидуального подхода в каждом конкретном случае.

Пациентка Ш., белоруска, 39 лет, направлена в ГУ РНПЦ «Мать и дитя» г. Минска для проведения комбинированного скрининга 1-го триместра и расчета риска по ХБ плода. Настоящая беременность третья. Первые две беременности наступили в первом браке и завершились вакуум-аспирацией. Во втором браке в

течение 5 лет наблюдалось бесплодие. Настоящая беременность наступила в результате ЭКО.

При УЗ исследовании диагностирована дихориальная диамниотическая двойня: четко определялись два хориона, расположенные раздельно по задней стенке матки слева и справа. Межамниотическая мембрана толстая — 3 мм, λ -признак положительный. Фетометрический срок беременности составил 12 недель 2 дня. КТР 1-го плода — 53 мм, 2-го — 60 мм. ТВП 1-го плода — 1,7 мм (1,5 МоМ), 2-го — 1,2 мм (1,96 МоМ). ХГ 1-го плода — 2,17 МоМ, 2-го плода — 1,87 МоМ, PAPP-A 1-го плода — 0,30 МоМ, 2-го плода — 0,28 МоМ. Риск по СД для 1-го плода составил 1:112, 2-го — 1:720. При МГК предложено провести биопсию ворсин хориона (БВХ) в 1-м триместре с возможностью последующей СР. Однако, учитывая то, что беременность наступила в результате ЭКО и, опасаясь спонтанного аборта, от БВХ семья отказалась. В 16 недель выполнен диагностический амниоцентез. Учитывая возраст беременной 39 лет и невозможность опередить, который из плодов ранее имел риск, воды аспирированы из обоих амниотических мешков методом единственного укола. При кариотипировании у одного плода из двойни был установлен СД (47,XX,+21). Кариотип второго плода нормальный — 46,XX. Семье изложены результаты исследования, и, учитывая срок 18 недель, обсуждены три варианта ведения беременности:

- 1) пролонгирование беременности, зная, что один плод имеет СД;
- 2) прерывание беременности, зная, что первый плод здоров и беременность наступила в результате ЭКО;
- 3) проведение СР во 2-м триместре путем лазерной коагуляции пуповины.

Семья приняла решение о проведении СР. В ходе МГК обсуждались риски выкидыша до 10%, неуспешной процедуры до 5% (учитывая срок беременности более 17 недель и отсутствие технической возможности для проведения биполярной коагуляции пуповины), ошибочной редукции здорового плода до 5% (так как пол плодов совпал и никаких видимых пороков развития у плода с ХБ не было). В 20 недель беременности выполнена процедура окклюзии пуповины плоду с СД. Выбор плода сделан на основании протокола амниоцентеза, в котором было подробно описано расположение плацент и последовательность забора амниотической жидкости. Ориентиром послужило расположение плаценты по правой боковой стенке. Из амниотической полости редуцированного плода забраны амниотические воды для проведения контрольных цитогенетических исследований.

На первом этапе в связи с отсутствием на тот момент возможностей для проведения молекулярно-генетического тестирования анеуплоидий для экспресс подтверждения хромосомной патологии у плода, подвергшегося редукции, выполнено молекулярно-цитогенетическое исследование некультивируемых амниоцитов с помощью метода интерфазной FISH. По результатам анализа 144 интерфазных ядер было идентифицировано три локуспецифических флуоресцентных сигнала LSI 21: nuc ish 21q22.13–q22.2(D21S259×3,D21S341×3,D21S342×3)[144]. Это свидетельствовало о наличии в кариотипе трисомии хромосомы 21, ассоциированной с СД. Таким образом, данный молекулярно-цитогенетический метод — интерфазная FISH на препарате некультивируемых амниоцитов, может быть использован для быстрого подтверждения хромосомной патологии, ранее обнаруженной у плода при стандартном цитогенетическом исследовании.

Вторым этапом явилось культивирование амниоцитов редуцированного плода с последующей оценкой метафазных пластинок. Получен кариотип 47,XX,+21.

Беременность завершилась срочными родами через естественные родовые пути здоровой девочкой массой 3 920 г. с оценкой по шкале Апгар 8/8 баллов.

Обсуждение. Факт диагностики ХБ у одного из плодов имеет особое значение для выбора акушерской тактики ведения многоплодной беременности. Выбор зависит от многих факторов: типа хромосомной патологии (летальная или нет), возможных акушерских осложнений в случае пролонгирования беременности с ХБ, бесплодия в анамнезе и применения ВРТ с целью наступления беременности, наличия или отсутствия видимых пороков развития у плода, срока беременности и многого другого. При проведении МГК перед выполнением диагностических инвазивных пренатальных процедур (БВХ или амниоцентеза) консультант сообщает супружеской паре информацию о самой инвазивной процедуре и о лабораторном анализе полученного биологического материала. Информация, обсуждаемая генетическим консультантом, должна включать в себя:

- риски, связанные с процедурой;
- как, когда и кем будет проведена процедура;
- анализ и последующее хранение образцов в лаборатории;
- какие результаты возможно получить благодаря процедуре;
- точность и достоверность лабораторных тестов, которые будут выполняться;
- частоту методических сбоев (в результате отсутствия роста культуры клеток и др.);
- возможность получения неоднозначного результата;
- время получения результата;
- способ, каким пациент получит результаты тестирования.

Помимо устного общения с супружеской парой все материалы относительно инвазивной процедуры необходимо предлагать в письменном виде (памятки, информированное согласие на проведение процедуры с описанием рисков и т.п.).

При проведении диагностических инвазивных пренатальных процедур (БВХ или амниоцентеза) очень важным и обязательным является подробная оценка и документирование количества плодов, плодных мешков, плацент и их расположение, описание мест впадения пуповины для корректной идентификации плода при выявлении ХБ и последующего проведения СР. Видеозапись и схематическое изображение проведения диагностических инвазивных пренатальных процедур являются залогом успешных тестов при многоплодии и снижения риска ошибки при СР здоровому, а не пораженному плоду при отсутствии видимых пороков [8]. При наличии нескольких плодов в матке для оценки хориальности и плацентации важным моментом является УЗ исследование при пустом мочевом пузыре, во избежание возможных диагностических ошибок [9].

Заключение. Специфические инвазивные процедуры, применяемые при многоплодии для уменьшения количества плодов, улучшают перинатальные исходы многоплодной беременности. При выполнении СР плода с ХБ в любом сроке беременности целесообразно проводить кариотипирование амниотических вод или крови редуцированного плода для исключения возможной ошибки процедуры СР.

Морально-этические и психологические проблемы, связанные с СР, приводят к необходимости оказания дополнительной психологической помощи семьям, однако с точки зрения здоровья и качества жизни потомства, несомненно, оправданы.

Литература

1. Martin, J.A., et al., Births: final data for 2002. Natl Vital Stat Rep, 2003. 52(10): p. 1–113.
2. Multiple gestation: complicated twin, triplet and high order multifetal pregnancy. American College of Obstetricians and Gynecologists. Clinical Management Guideline for Obstetricians and Gynecologists, 2004. October(56).
3. Cornel, M.C., Variation in prenatal cytogenetic diagnosis: policies in 13 European countries, 1989–1991. EUROCAT Working Group. European Registration of Congenital Anomalies. Prenat Diagn, 1994. 14(5): p. 337–44.
4. Deprest, J.A., et al., Bipolar coagulation of the umbilical cord in complicated monochorionic twin pregnancy. Am J Obstet Gynecol, 2000. 182(2): p. 340–5.
5. Lemery, D.J., et al., Fetal umbilical cord ligation under ultrasound guidance. Ultrasound Obstet Gynecol, 1994. 4(5): p. 399–401.
6. Gallot, D., H. Laurichesse, and D. Lemery, Selective feticide in monochorionic twin pregnancies by ultrasound-guided umbilical cord occlusion. Ultrasound Obstet Gynecol, 2003. 22(5): p. 484–8.
7. Rautenstrauss, B.W. and T. Liehr, *FISH technology*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2002. p. 120–123.
8. Milunsky, A. and J.M. Milunsky, eds. Genetic Disorders and the Fetus: Diagnosis, Prevention and Treatment ed. t. ed.2010, WILEY-BLACKWELL: UK. 1193.
9. Rochon, M., K.A. Eddleman, and J. Stone, Invasive procedures in multifetal pregnancies. Clin Perinatol, 2005. 32(2): p. 355–71, vi.

SELECTIVE REDUCTION IN THE SECOND TRIMESTER OF THE FETUS WITH TRISOMY 21 IN TWIN PREGNANCY AFTER IVF

Pribushenya O.V., Semenchuk V.L., Plevako T.A., Khurs O.M., Boysha A.S.
Belorussian State Scientific Practical Center «Mother and child»

Summary. We present the clinical and cytogenetic finding of prenatally diagnosed trisomy 21 in twin pregnancy after IVF. The tactics of genetic consultation and pregnancy management is discussed. The selective reduction of the fetus with chromosomal disorder is performed in the second trimester by laser coagulation umbilical cord. The pregnancy is terminated in term, the healthy girl was born.

Key words: multifetal pregnancy, twin, Down's syndrome, selective reduction, genetic counseling.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИНВАЗИВНЫЕ ПРЕАТАЛЬНЫЕ ПРОЦЕДУРЫ ПРИ МНОГОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Прибушня О.В.¹, Можейко Л.Ф.²

*1*ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»
Министерства здравоохранения Республики Беларусь

*2*УО «Белорусский государственный медицинский университет»
Министерство здравоохранения Республики Беларусь

Статья посвящена проведению современных инвазивных пренатальных технологий при многоплодной беременности. Рассмотрены сроки проведения процедур, их технические особенности, сроки родоразрешения, акушерские осложнения и факторы, влияющие на неблагоприятные исходы при проведении инвазивных процедуры. Обсуждаются вопросы пренатального медико-генетического консультирования при выборе диагностического инвазивного исследования.

Ключевые слова: амниоцентез, биопсия ворсин хориона, кордоцентез, самопроизвольный выкидыш, преждевременные роды, многоплодие.

Введение. Пренатальная диагностика при многоплодной беременности является актуальной медико-социальной проблемой. Возможности различных скринирующих программ лимитированы, диагностические инвазивные пренатальные процедуры (ИПП) связаны с высоким риском осложнений, техника их проведения имеет свои особенности.

Существует возможность несовпадения полученных результатов и перинатальных исходов. Кроме того, возникают морально этические проблемы при проведении медико-генетического консультирования, особенно при установлении факта, что один из плодов поражен, а второй здоров. При этом необходимость в пренатальной диагностике при многоплодии возрастает и связано это с ростом репродуктивного возраста большинства пациентов и активным использованием в клинической практике вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Для проведения кариотипирования и генотипирования плодов необходимо получить их биологический материал, а для этого провести ИПП. К диагностическим ИПП относятся амниоцентез (АЦ), биопсия ворсин хориона (БВХ), биопсия ворсин плаценты и кордоцентез.

В последние годы все большее число врачей пренатальной диагностики стали применять БВХ в 1-м триместре беременности для диагностики наследственной и врожденной патологии при многоплодии. В связи с активным применением ВРТ, в полости матки часто диагностируются 2, 3, 4 и более плодов и акушерская ситуация требует проведения редукции плода при многоплодии. БВХ проводится накануне редукции для проведения адекватного отбора и элиминации пораженного плода или плодов [1–3]. БВХ при многоплодии может быть выполнена при раздельном расположении хорионов, поскольку, при их слиянии, вероятность возможных осложнений выше, чем при проведении АЦ во 2–м триместре [3].

Целью нашего исследования было оценить исходы беременности и частоту акушерских осложнений у пациенток после проведения диагностических ИПП при многоплодной беременности

Материалы и методы: Объектом исследования являлись пациенты — беременные с многоплодной беременностью прошедшие ИПП и группа беременных (контроль) с многоплодной беременностью которым не выполнялись ИПП, и

не было диагностировано врожденных пороков развития (ВПР) у плода или фетопатологического синдрома в ходе текущей беременности.

Данные об исходах беременностей (роды, аборт, самопроизвольный аборт) получены из индивидуальных карт беременных и родильниц (учетная форма – 111/у), из генетических карт (для пациенток, состоящих на диспансерном учете в ГУ РНПЦ «Мать и дитя»), а также в результате личного общения с семьями.

К самопроизвольной потере плода были отнесены все случаи выкидышей и внутриутробной смерти плода (неразвивающаяся беременность) от момента проведения процедуры до 22 недель беременности при условии, что вес абортуса не превышал 500 грамм. К родам были отнесены все случаи завершения беременностей в сроке гестации 23 недели и более.

Информация о заболеваниях новорожденных получена из индивидуальных карт беременных и родильниц (учетная форма –111/у), медико-генетических карт, историй родов (учетная форма –096/у), Белорусского регистра ВПР и в результате письменного и устного общения с родителями. При смерти плода или новорожденного мы запрашивали протокол вскрытия (учетная форма –216/у) в детских прозектурах.

УЗ исследования выполнены на аппарате VOLUSON 730 с использованием трансабдоминального конвексного датчика 5 МГц и трансвагинального датчика 7 МГц. Инвазивные манипуляции проведены при УЗ контроле в режиме реального времени с использованием УЗ аппарата Medison Accuvix V10 с трансабдоминальным конвексным датчиком 5 МГц. Все ИПП проводились трансабдоминальным доступом методом «свободной» руки с выполнением аспирационных тракций в течение 15–30 секунд при БВХ. Околоплодные воды брались в объеме 10 мл. Для забора материала использовались спинальные иглы типа YALE с атравматическим срезом Qinke, диаметром 20 G, длиной 9 и 15 см. При БВХ в реальном времени врачом-цитогенетиком проводилась качественная и количественная оценка полученных ворсин.

Цитогенетическое исследование проводилось с помощью стандартной методики GTG-banding. Нормальным считался кариотип, который можно было описать следующими формулами: 46,XX, 46,XY, 46,XX или 46,XY±inv(9)(p11;q13). Во всех остальных случаях кариотип рассматривался как аномальный.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 10. Для проверки характера распределения полученных данных использовали критерий Колмогорова-Смирнова. Для сравнения количественных данных использовали критерий Манна-Уитни. Различия считали достоверными при $p < 0,005$.

Результаты: В 1-м триместре БВХ выполнено у 43 пациенток с многоплодной беременностью: в 40 случаях при двойне, в 2-х — при тройне, в одном — при четверне. АЦ проведен у 70 женщин. Показания для проведения ИПП представлены на рис. 1.

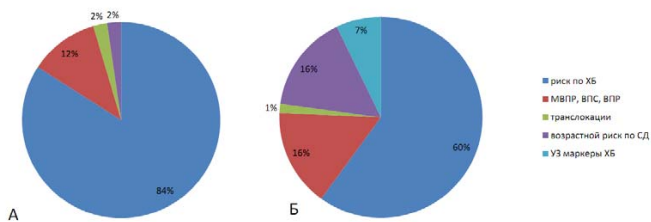


Рисунок 1 — Структура показаний для ИПП. А — БВХ в 1-м триместре, Б — АЦ во 2-м триместре

В 1-м триместре БВХ выполнено в связи с риском по синдрому Дауна (СД) у 36 пациенток, что составляет 83,7% (рис.1.), из них риск 1:50 и выше оказался у 32 (88,9%) женщин. Во 2-м триместре беременности АЦ по показанию связанному с риском по СД выполнен у 37 пациенток, из них риск 1:50 и выше был только в 14 (37,8%) случаях. Среди всех ИПП оба плода попали в риск в 7 случаях, что составило 6,2%. Таким образом, как и при одноплодной беременности, при многоплодии БВХ выбирают семьи с более высоким риском по ХБ или при диагностике ВПР у плода.

При БВХ хориальность была зафиксирована в 32 случаях и монохориальная диамниотическая (МХДА) двойня была в 18,8% (6), при АЦ хориальность описана у 61 пациентки и МХДА — в 31,1% (19). При АЦ показанием для ИПП при МХДА двойне были ВПР и ВПС у 5 пациенток, комбинированный и возрастной риск по синдрому Дауна (СД) у 11, и УЗ маркеры ХБ -3 (рис. 2).

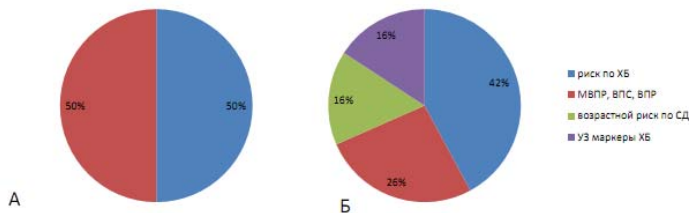


Рисунок 2 — Структура показаний для ИПП при МХДА двойне. А — БВХ в 1-м триместре, Б — АЦ во 2-м триместре

При медико-генетическом консультировании (МГК) в случае диагностики МХ двойни мы предпочитаем выполнять АЦ из двух амниотических мешков и структура хориальности в группе АЦ отражает общую структуру хориальности в популяции [4]. Как видно по рис. 2, при МХ двойне вопрос о проведении БВХ рассматривается при диагностике ВПР и очень высоком риске по СД. Так в наших 6 наблюдениях у 3-х пациенток были диагностированы у одного плода из двойни МВПР, а в других 3-х — риск по СД составил 1:1.

При анализе анамнестических данных не установлено статистически значимых различий по возрасту и числу беременностей у пациенток групп БВХ, АЦ и группы контроля (табл. 1).

Таблица 1 — Акушерский анамнез в группах исследования и контроля

Критерий	Группа БВХ (n=43)	Группа АЦ (n=70)	Группа контроля* (n=99)
Возраст М±σ, Ме (25–75%)	30,3±5,50	33,5 (26,0–38,0)	32,0 (29,0–36,0)
первобеременные	18 (41,9%)	24 (34,7%)	53 (53,5%)
повторнобеременные	25 (58,1%)	46 (65,3%)	46 (46,5%)
≥3 беременностей	3 (7,0%)	20 (28,6%)	28 (28,3%)
≥6 беременностей	1 (2,3%)	6 (8,6%)	1 (1,0%)
Привычное невынашивание	0(0%)	3 (4,3%)	0(0%)

* группой контроля выбраны двойни без проведения ИПП, без ВПР и фето-фетального синдрома.

При БВХ пункция может выполняться для каждого из плодов или однократно если хорион один, либо можно четко установить какой хорион принадлежит плоду с патологией или с риском. Нами в 1-м триместре однократно пункция выполнена 24 раза (55,8%):

- во всех случаях риска по СД при МХДА двойне,
- в двух наблюдениях троен плодам с риском,
- при четверне плоду с увеличенной толщиной воротникового пространства (ТВП),
- в 5 наблюдениях у одного плода их двойни диагностированы ВПР или множественные ВПР (расщелина губы и неба, VATER-синдром, синдром обратной артериальной перфузии, лучевая косорукость),
- в наблюдениях дихориальной диамниотической (ДХДА) двойни, когда риск у одного плода из двойни был 1:15 и выше, что было связано, прежде всего, с увеличением ТВП и размер ТВП позволял четко идентифицировать плод и его хорион.

Во всех этих наблюдениях кроме трех- и четырехплодной беременностей возраст женщин был моложе 33 лет. Всем пациенткам 35 лет и старше при МГК мы предлагаем выполнять БВХ всем плодам независимо от величины маркера ТВП у плода без риска. Для пациенток с тремя и более плодами поле применения ВРТ тактика пренатального обследования планируется индивидуально в зависимости от клинической ситуации.

При анализе техники выполнения АЦ установлено, что пункция одному плоду выполнена 7 раз, в 6 случаях при МХМА двойне, когда у одного из плодов диагностировано маловодие и получение вод было связано с техническими сложностями. В седьмом наблюдении при ДХДА двойне у плода была водянка и выбор места пункции не вызывал затруднений. При комбинированном риске по ХБ рассчитанном по результатам скрининга как 1-го так и 2-го триместров АЦ следует выполнять из обоих амниотических мешков не зависимо от хориальности.

Мы провели сравнение среднего срока родоразрешения и массы новорожденных (по завершенным беременностям) между группами БВХ и контроля ($u=518,0$, $p=0,390$, $u=1362,0$, $p=0,256$), АЦ и контроля ($u=1002,0$, $p=0,432$, $u=3706,0$, $p=0,161$), БВХ и АЦ ($u=438,5$, $p=0,862$, $u=934,5$, $p=0,688$) (табл.2). Ни в одном из случаев статистически значимых различий не установлено. Таким образом, можно предполагать, что проведение ИПП как в 1-м, так и во 2-м триместрах не влияет на продолжительность гестации и массу новорожденных.

Таблица 2 — Структура клинических исходов беременностей у пациенток, прошедших БВХ, АЦ и в контроле (по завершенным беременностям)

Клинический исход беременности	Группа БВХ (n=23)	Группа АЦ (n=45)	Группа контроля* (n=47)
Нормальные роды	7	20	21
Прерывание по генетическим показаниям	4	3	0
Селективная редукция	3	1	0
Саморедукция одного плода	0	0	0
Самопроизвольный выкидыш до 22 недель	0	1	0
Средний срок родоразрешения Ме (25–75%)	34,5 (32,0–38,0)	35,0 (32,0–37,0)	36,0 (34,0–37,0)
Преждевременные роды (23–37 недель) (n / %)	12 (52,2±10,42%)	21 (60,0±8,28%)	26 (55,3±7,25%)
23–32 недель	4 (17,4±7,90%)	9 (20,0±5,96%)	8 (17,0±5,49)
33–37 недель	8 (34,8±9,93%)	12 (26,7±6,595)	18 (38,3±7,09%)
Живорожденных	32	80	93
Мертворожденных	2	1	1
Умерло в перинатальном периоде	2	1	3
Средняя масса новорожденных г., Ме (25–75%)	2150,0 (1870,0–2400,0)	2350,0 (1600,0–800,0)	2239,3±603,69

* группой контроля выбраны двойни без проведения ИПП, без ВПР и фето-фетального синдрома.

Среди пациенток после БВХ самопроизвольный аборт (СА) не было, что может быть связано с малой группой наблюдений. В группе АЦ из 43 случаев прерывания беременности произошло 1 СА (2,2±2,10%), что не противоречит литературным данным о частоте СА двойней после АЦ. У пациентки с СА при комбинированном скрининге 1-го триместра у одного из плодов оказался риск по СД 1:338. В 17 недель диагностировано маловодие и синдром задержки развития у одного из двойни и выполнен АЦ. СА произошел через 5 недель после ИПП в 22 недели беременности.

При проведении сравнения частот СА в группе АЦ при многоплодии и СА после АЦ при одноплодной беременности $1,6 \pm 0,30\%$ (29 случаев СА из 1784 АЦ по ранее опубликованным нами данным) статистически значимых различий не получено ($p > 0,05$) [5].

Частота преждевременных родов, установленная в нашем исследовании и представленная в табл. 2 согласуется с данными литературы [6]. Мы провели сравнений частот преждевременных родов между группами БВХ, АЦ и контролем, а также между БВХ и АЦ статистически значимых различий не найдено ($p > 0,05$). Так же не выявлено значимых различий ни по частоте родов 23–32 недели, ни 33–36 недель ($p > 0,05$). Таким образом, нами не установлено, что проведение ИПП влияет на частоту преждевременных родов.

Перинатальная смертность в группе БВХ составила $117,6 \pm 55,26\%$, в группе АЦ — $24,7 \pm 17,24\%$, в группе контроля $42,6 \pm 20,82\%$ и статистически значимо не различалась ($p > 0,05$).

Заключение. Таким образом, большинство инвазивных методов диагностики наследственных и врожденных заболеваний у плода применяется и при многоплодной беременности. Техника ИПП, таких как АЦ и БВХ, при многоплодии отличается от подобных процедур при одноплодной беременности. Однако большинство авторов сходятся во мнении, что процедуры должны выполняться опытным врачом, это позволяет снизить риск таких осложнений как контаминация образцов клетки второго плода и/или клетками матери с минимизацией акушерских осложнений. Какую же диагностическую ИПП — АЦ или БВХ — выбрать при многоплодии? По нашему мнению, БВХ следует использовать при многоплодии в случаях высокого риска рождения больного ребенка, при моногенных болезнях или в случае, когда риск по ХБ 1:50 и выше. Кроме того, БВХ имеет преимущества благодаря раннему сроку проведения в 11–12 недель, и в случае дискордантности позволяет выполнить селективную редукцию пораженного плода. С другой стороны БВХ ассоциируется с довольно высоким риском контаминации биологических образцов, что приводит к лабораторной ошибке. Таким образом, оценка эффективности, надежности и безопасности ИПП при многоплодии остается актуальной проблемой сегодняшнего дня.

Литература

1. Brambati, B., et al., Genetic analysis prior to selective fetal reduction in multiple pregnancy: technical aspects and clinical outcome. *Hum Reprod*, 1995. 10(4): p. 818–25.
2. Brambati, B., et al., First-trimester fetal reduction to a singleton infant or twins: outcome in relation to the final number and karyotyping before reduction by transabdominal chorionic villus sampling. *Am J Obstet Gynecol*, 2004. 191(6): p. 2035–40.
3. Milunsky, A. and J.M. Milunsky, eds. *Genetic Disorders and the Fetus: Diagnosis, Prevention and Treatment* ed. t. ed.2010, WILEY-BLACKWELL: UK. 1193.
4. Прибушения, О.В. and Н.Б. Гусина, Диагностика синдрома Дауна в 1 триместре беременности при многоплодии. *Пренат. Диагн.*, 2013. 12(2): p. 103–110.
5. Прибушения, О.В., et al., Анализ результатов и отдаленных последствий диагностического амниоцентеза во втором триместре беременности. *Мед. генетика*, 2006. №3(45): p. 33–37.
6. Casals, G., et al., Transcervical chorionic villus sampling in multiple pregnancies using a biopsy forceps. *Prenat Diagn*, 2002. 22(3): p. 260–5.

INVASIVE PRENATAL PROCEDURES IN MULTIPLE PREGNANCIES

Pribushenya O.V.¹, Mogeyko L.F.²

¹Belorussian State Scientific Practical Center «Mother and child»

²Belorussian State Medical University

This article presents own results of invasive prenatal procedures (amniocentesis, chorionic villus sampling) for prenatal diagnosis in multiple pregnancies. We describe pregnancy outcome, early and late complications related to the procedure and chorionicity, pregnancy loss, gestation age at delivery, birth weight and perinatal mortality after all type invasive prenatal procedures.

Key words: amniocentesis, chorionic villus sampling, pregnancy loss, preterm delivery, multiple pregnancies.

ДЛЯ ЗАПИСЕЙ

ДЛЯ ЗАПИСЕЙ

ДЛЯ ЗАПИСЕЙ

ДЛЯ ЗАПИСЕЙ

ДЛЯ ЗАПИСЕЙ

