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 5

Минск
2012

УДК 614.2+618.1/.2+314 ISSN 2307-4795
ББК 57.16+60.7
С56

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, *Барсуков А.Н.*, канд.мед. наук, доцент,
Девялтовская М.Г., канд. мед. наук, *Гнедько Т.В.*, канд. мед. наук, доцент,
Курлович И.В., канд. мед. наук, *Наумчик И.В.*, канд. медицинских наук

С56 Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. науч. тр. / редкол.: К. У. Вильчук [и др.]. — Минск: ГУ РНМБ, 2012. — 316 с.

ISSN 2307-4795

В сборник включены материалы научных исследований, посвященных актуальным проблемам акушерства, гинекологии, педиатрии и медицинской генетики. Особое внимание уделено современным перинатальным технологиям. Рассматриваются основные аспекты патологии неонатального периода, кардиологии, неврологии, нефрологии, онкологии и пульмонологии детского возраста.

Адресуется врачам акушерам-гинекологам, неонатологам, педиатрам и генетикам, а также организаторам здравоохранения, научным работникам и студентам медицинских университетов.

УДК 614.2+618.1/.2+314
ББК 57.16+60.7

© Составление. ГУ «РНПЦ «Мать и дитя», 2012
© Оформление. ГУ «Республиканская научная медицинская библиотека», 2012

СОДЕРЖАНИЕ

Вильчук К.У., Горбач Л.А.
РОЛЬ ГУ «РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР «МАТЬ И ДИТЯ» В РЕШЕНИИ ПРОБЛЕМ ДЕМОГРАФИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ 10

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ 17

Авер Ж.К., Мандрик К.А.
СОСТОЯНИЕ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ БЕЛКОВ ПЛАЗМЫ КРОВИ ЖЕНЩИН С ОСЛОЖНЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТЬЮ 17

Белуга М.В., Курлович И.В., Семенчук В.Л., Ильич И.Г., Демидова Р.Н.
КОРРЕКЦИЯ АНЕМИИ ПЛОДА 22

Ильич И.Г., Ткачев А.В.
ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЖЕНЩИН С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА, ОСЛОЖНЕННЫМИ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ 25

Кравченко С.С., Северин И.Н., Вергейчик Г.И., Барановская Е.И., Теслова О.А.
КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЭКСПРЕССИИ ОНКОГЕНОВ Е6/Е7 ВПЧ У БЕРЕМЕННЫХ С ГЕНИТАЛЬНОЙ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ 28

Курлович И.В., Белуга М.В., Демидова Р.Н., Римашевский В.В.
ПОДГОТОВКА К РОДАМ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ПАТОЛОГИЧЕСКИМ ТЕЧЕНИЕМ ПРЕЛИМИНАРНОГО ПЕРИОДА ПРИ АКУШЕРСКОЙ И ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ 34

Кухарчик Ю.В., Гутикова Л.В., Белуга В.Б.
СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БЕРЕМЕННЫХ С НАРУШЕНИЕМ ОБМЕНА БИОГЕННЫХ АМИНОВ В I ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ 41

Латникова Е.А., Курлович И.В., Ткачев А.В., Зубовская Е.Т., Демидова Р.Н.
ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ НЕПРЯМЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ 46

Лучко С.А., Чиж Л.В.
ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ I ТРИМЕСТРА МНОГОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН ПОСЛЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ 52

Ляхнович Н.А.
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОВ,
ПОСЛЕРОДОВОГО И НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДОВ
ПРИ ПАТОЛОГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ 56

Милюк Н.С., Пристром А.М., Пересада О.А., Жуковская С.В., Камлюк А.М.
КЛИНИКО-СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПО ДАННЫМ МЕДИЦИНСКОЙ
ДОКУМЕНТАЦИИ ЖЕНЩИН ГРУППЫ РИСКА
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ В ПРОГРАММЕ
ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ (ЭКО) 62

Панкратова О.А., Римашевский В.В.
СОСТОЯНИЕ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА И ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ
ПРИ РАЗНЫХ СПОСОБАХ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ У ЖЕНЩИН
С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА 69

Секержицкая Л.А., Римашевский В.В., Демидова Р.Н.
СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ПРОГНОЗУ ИСХОДА БЕРЕМЕННОСТИ
И РОДОВ ДЛЯ МАТЕРИ И ПЛОДА ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ ... 76

Семенчук В.Л., Ващилина Т.П.
ОСОБЕННОСТИ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КРОВОТОКА У БЕРЕМЕННЫХ
С ЗАДЕРЖКОЙ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ ПЛОДА 82

Сорокина С.Э.
ОЦЕНКА ИНФОРМАТИВНОСТИ
ИНТРАНАТАЛЬНОЙ КАРДИОТОКОГРАФИИ 87

Фомина М.П., Дивакова Т.С.
ЗНАЧЕНИЕ СОЧЕТАННОГО ДВУХМЕРНОГО И ТРЕХМЕРНОГО
ДОППЛЕРОВСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ МАТОЧНО-ПЛАЦЕНТАРНОГО
КРОВОТОКА ВО ВТОРОМ И ТРЕТЬЕМ ТРИМЕСТРЕ ГЕСТАЦИИ
ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ СИНДРОМА ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА
И ГЕСТОЗА 91

НЕОНАТОЛОГИЯ И ПЕДИАТРИЯ 97

Афонин В.Ю., Павлющик Е.А., Гнедько Т.В., Лашина Н.Б.
РУТИННЫЕ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
ПУПОВИННОЙ КРОВИ 97

Богданович И.П., Шалькевич Л.В., Ероховец Е.С.
КЛИНИКА И ЛЕЧЕНИЕ СИНДРОМА «ВЯЛОГО РЕБЕНКА»
У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА 100

Бородина Г.Л., Кривонос П.С., Кривошеева Ж.И., Емельянова Н.А., Мановицкая Н.В., Бабченок И.В., Соколовская И.В.
ВОЗМОЖНОСТИ МАГНИТОЛАЗЕРОТЕРАПИИ В ПРОФИЛАКТИКЕ И КОРРЕКЦИИ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ ХИМИОТЕРАПИИ У ПОДРОСТКОВ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ..... 102

Бутыгина В.Л., Солнцева А.В., Сукало А.В., Горячко А.Н.
АДИПОНЕКТИН И ЛЕПТИН В СЫВОРОТКЕ КРОВИ КРУПНОВЕСНЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНОЙ ПРИБАВКОЙ МАССЫ ТЕЛА В ПЕРВЫЙ МЕСЯЦ ЖИЗНИ..... 109

Вильчук К.У., Гнедько Т.В., Кухтик О.В.
НЕИНВАЗИВНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ БИЛИРУБИНЕМИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ С ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ.....113

Вильчук К.У., Гнедько Т.В., Лашина Н.Б., Кравчук В.Г., Снапков В.С., Овчинникова Л.Ф.
ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО СОСТОЯНИЯ ПУПОВИННОЙ КРОВИ У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С УЧЕТОМ МИОКАРДИАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ.....119

Вильчук К.У., Митрошенко И.В.
РОЛЬ ПРОБЛЕМНОЙ КОМИССИИ В ОРГАНИЗАЦИИ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ МАТЕРЯМ И ДЕТЯМ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ 124

Глинская Т.Н.
ПЕРВИЧНАЯ ИНВАЛИДНОСТЬ ПОДРОСТКОВОГО НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ (2005–2011 ГОДЫ) 129

Гнедько Т.В., Берестень С.А., Паюк И.И.
МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ МИКРОФЛОРЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ..... 135

Гнедько Т.В., Берестень С.А., Паюк И.И
ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ИНФЕКЦИОННОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ 141

Гнедько Т.В., Лашина Н.Б., Ивашкевич А.Б
ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ МЕТОДОМ ТКАНЕВОЙ ДОППЛЕРОВСКОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ МИОКАРДА У НОВОРОЖДЕННЫХ 144

Гнедько Т.В., Лашина Н.Б., Ивашкевич А.Б
ПОКАЗАТЕЛИ ИМПУЛЬСНО-ВОЛНОВОЙ ДОППЛЕРОВСКОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ МИОКАРДА У МЛАДЕНЦЕВ С ВРОЖДЕННЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ 149

Горбач Л.А.
ДИАГНОСТИКА ЛАТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ 153

Горбач Л.А.
ТУБЕРКУЛЕЗ У ДЕТЕЙ С ГИПЕРЕРГИЧЕСКИМИ ТУБЕРКУЛИНОВЫМИ ПРОБАМИ И ТУБИНФИЦИРОВАНИЕМ 160

Горбач Л.А.
ФАКТОРЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ ВОЗНИКНОВЕНИЮ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ 166

Горбач Л.А., Вильчук К.У., Позднякова А.С.
ТУБЕРКУЛЕЗ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ ИЗ СЕМЕЙНЫХ КОНТАКТОВ И ЗДОРОВОГО ОКРУЖЕНИЯ 171

Горячко А.Н., Дивакова Т.Н., Бутыгина В.Л., Уварова Е.В.
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭСКУЗАНА И ПИРАЦЕТАМА ПРИ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ 177

Девялтовская М.Г.
РАННИЕ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ ПРОГНОЗА ДЕТСКОГО ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПАРАЛИЧА У ДЕТЕЙ С ПЕРИНАТАЛЬНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ 183

Емельянова Н.А., Кривошеева Ж.И., Бородина Г.Л., Кривонос П.С., Морозкина Н.С.
ВЛИЯНИЕ СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА РАЗВИТИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ПОДРОСТКОВ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ 188

Зубовская Е.Т., Гущинская М.К., Девялтовская М.Г., Митрошенко И.В., Пашкевич Л.Н., Мартинкевич Л.А., Бобович А.А.
СОСТОЯНИЕ КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ С СОМАТОФОРМНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ 193

Капура Н.Г., Гнедько Т.В., Дивакова Т.Н
ЧАСТОТА ПРИМЕНЕНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ У НЕДОНОШЕННЫХ МЛАДЕНЦЕВ С НЕОНАТАЛЬНЫМИ ЖЕЛТУХАМИ 198

Крастелёва И.М., Шишко Г.А., Михалевич С.И.,
Марковская Т.В., Андреева Н.Л., Недень Л.Ч.
ВЛИЯНИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ПОСЛЕДЕ
НА ТЕЧЕНИЕ РАННЕГО НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА
АДАПТАЦИИ НОВОРОЖДЕННЫХ 204

Лемешко Ю.И., Устинович Ю.А.
ПЕРИНАТАЛЬНОЕ ПОРАЖЕНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ
У НОВОРОЖДЕННЫХ С ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИЕЙ
КАК ФАКТОР РИСКА НАРУШЕНИЯ СЛУХА 208

Мараховский К.Ю., Гнедько Т.В.
ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ
ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ... 213

Ненартович И. А.
СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЛЕГКИХ И ИНДЕКС МАССЫ ТЕЛА
У ДЕТЕЙ СО СРЕДНЕТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ..... 218

Пискун Т.А., Прилуцкая В.А., Зиневич Г.И., Пенязь Т.В., Позняк Т.В.
МАРКЕРЫ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ
С ПРОЛАПСОМ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА 221

Пискунова О.Д. Шапель И.К. Дюлина Л.Д.
ИНФОРМИРОВАННОСТЬ ПОДРОСТКОВ — ВАЖНЫЙ КОМПОНЕНТ
ПРОГРАММЫ ПОЛОВОГО ВОСПИТАНИЯ..... 226

Платонова О.А., Саржевская Е.А., Альферович Е.Н.,
Абражевич Т.Г., Литовченко Ю.Е.
ПРИЧИНЫ НЕОНАТАЛЬНОЙ ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИИ
У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ
В РАННЕМ НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ 229

Позднякова А.С., Хитева Е.С., Катибникова Е.И., Горбач Л.А.
ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ТУБЕРКУЛИНОДИАГНОСТИКИ... 234

Прилуцкая В.А., Король Е.Л., Свирская О.Я.
ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ
ДЕТЕЙ С ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА
ПРИ РОЖДЕНИИ 238

Санковец Д.Н., Гнедько Т.В.
ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ОКСИМЕТРИИ
У НОВОРОЖДЕННЫХ 244

Севрук О.В., Девялтовская М.Г., Тимошина Л.А.
НОВЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРОТОЧНОЙ ЦИТОМЕТРИИ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АПОПТОЗА ЛИМФОЦИТОВ И КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА У НОВОРОЖДЕННЫХ С ЗАДЕРЖКОЙ ВНУТРИУТРОБНОГО РОСТА 249

Чайченко Т.В., Сенаторова А.С.
ФАКТОРЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА В ПЕРИОДЕ НОВОРОЖДЕННОСТИ 255

Чижевская И.Д., Беляева Л.М., Хрусталева Е.К., Колупаева Е.А., Чеснова С.А., Тур Н.И., Юрага Т.М., Соловей О.М., Лятун А.А.
КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СИСТЕМНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ 259

Шалькевич Л.В., Богданович И.П.
ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ФАКТОРОВ НА РАЗВИТИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ СУДОРОЖНЫХ ПРИПАДКОВ У ДЕТЕЙ ПЕРВЫХ ЛЕТ ЖИЗНИ 265

Шанько Г.Г., Шанько В.Ф.
ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ЗАЩИТА ПЛОДА ПРИ РОЖДЕНИИ 269

МЕДИЦИНСКАЯ ГЕНЕТИКА 273

Головатая Е.И.
ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТЕЙ И ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ПРИ НОСИТЕЛЬСТВЕ РОБЕРТСОНОВСКИХ ТРАНСЛОКАЦИЙ 273

Головатая Е.И., Прибушеня О.В.
ХРОМОСОМНЫЕ АНОМАЛИИ У МУЖЧИН С НАРУШЕНИЕМ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ (РЕДКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ) 277

Демидович Т.В., Гусина Н.Б.
РЕЗУЛЬТАТЫ СЕЛЕКТИВНОГО СКРИНИНГА НЕДОСТАТОЧНОСТИ АЛЬФА-1-АНТИТРИПСИНА СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ 282

Ильина Е.Г., Ершова-Павлова А.А., Лазаревич А.А., Наумчик И.В.
ОБЩИЙ АРТЕРИАЛЬНЫЙ СТВОЛ (ИЗОЛИРОВАННЫЕ И СОЧЕТАННЫЕ ФОРМЫ): КЛИНИЧЕСКИЕ И ГЕНЕАЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ 287

Осадчук Т.В., Савенко Л.А., Шепелевич Е.В., Плевако Т.А., Крицкая Т.М.
ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЧИСЛОВЫХ АНОМАЛИЙ ХРОМОСОМ
МЕТОДОМ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ ПЦР
В ГРУППЕ ПЛОДОВ С ВЫСОКИМ РИСКОМ ОБНАРУЖЕНИЯ
ХРОМОСОМНОЙ ПАТОЛОГИИ 291

Прибушеня О.В, Дувакина М.В., Гусина А.А., Гусина Н.Б.
КОМБИНИРОВАННЫЙ ПРЕНАТАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ
ПЕРВОГО ТРИМЕСТРА НА ХРОМОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ ПЛОДА
ПРИ МНОГОПЛОДИИ 297

Требка Е.Г., Плевако Т.А., Савенко Л.А.
НОСИТЕЛЬСТВО ТРАНСЛОЦИРОВАННОГО ГЕТЕРОХРОМАТИНОВОГО
МАТЕРИАЛА Y-ХРОМОСОМЫ У РАЗНОПОЛЫХ ЧЛЕНОВ
ОДНОЙ СЕМЬИ 304

Хурс О.М., Исакович Л.В., Миронова С.И., Зобикова О.Л., Хмель Р.Д.,
Квасникова Н.В., Наумчик И.В., Политыко А.Д.
РЕЦЕССИВНЫЙ Х-СЦЕПЛЕННЫЙ ИХТИОЗ: КЛИНИЧЕСКАЯ
ХАРАКТЕРИСТИКА И ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА 310

РОЛЬ ГУ «РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР «МАТЬ И ДИТЯ» В РЕШЕНИИ ПРОБЛЕМ ДЕМОГРАФИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ

Вильчук К.У., Горбач Л.А.

Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

Резюме. В статье освящена деятельность государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр “Мать и дитя”» (далее — Центр) за период с 2004 по 2012 гг. В практическую работу Центра внедрено много современных медицинских технологий. Наиболее значимыми достижениями деятельности Центра явились значительное снижение младенческой и материнской смертности, прекращение роста и стабилизация заболеваемости беременных женщин, увеличение частоты нормальных родов, повышение выживаемости детей, родившихся с экстремально низкой массой тела. Это позволило оказать положительное влияние на состояние репродуктивного здоровья населения и привело к улучшению демографической ситуации в Республике Беларусь.

Ключевые слова: научно-практический центр, демографическая безопасность.

Введение. Открытие Республиканского научно-практического центра «Мать и дитя» стало важным этапом дальнейшего совершенствования акушерско-гинекологической, педиатрической и медико-генетической помощи населению Республики Беларусь. Центр был образован 1 ноября 2004 г. на основании приказа Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 203 от 27.08.2004, приказа Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 216 от 22.09.2004 и решения Мингорисполкома № 2061 от 08.10.2004 путем реорганизации и слияния «Республиканской клинической больницы», государственного учреждения «Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства» Министерства здравоохранения Республики Беларусь и государственного учреждения «Научно-исследовательский институт наследственных и врожденных заболеваний» Министерства здравоохранения Республики Беларусь. Создание Центра обеспечило более совершенный тип организации работы, позволило повысить доступность для населения республики высокоспециализированной медицинской помощи.

В настоящее время Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» является головным учреждением Министерства здравоохранения Беларуси в области акушерства, гинекологии, педиатрии и медицинской генетики. Структура Центра включает научный, клинический и консультативно-поликлинический отделы. В составе научного отдела функционируют 6 лабораторий по проблемам акушерства, гинекологии, педиатрии и медицинской генетики: репродуктивного здоровья, акушерской и гинекологической патологии, клинической неонатологии, реабилитации новорожденных и детей

1-го года жизни, проблем здоровья детей и подростков, медицинской генетики и мониторинга врожденных пороков развития, цитогенетических, молекулярно-генетических и морфологических исследований.

В состав клинического отдела входят стационарные отделения (отделения патологии беременности, гинекологическое отделение, родильные физиологическое и обсервационное отделения, отделение анестезиологии и реанимации с палатами интенсивной терапии для беременных, рожениц и гинекологических больных, педиатрическое отделение для новорожденных, педиатрическое отделение для недоношенных новорожденных, инфекционное отделение новорожденных, педиатрические отделения для новорожденных детей и детей раннего возраста с перинатальной патологией нервной системы, с врожденной и наследственной патологией, отделение анестезиологии-реанимации с палатами интенсивной терапии для новорожденных), консультативно-поликлиническое отделение, отделение планирования семьи и вспомогательных репродуктивных технологий, вспомогательные лечебно-диагностические подразделения (отделение лучевой диагностики, функциональной диагностики, эндоскопическое отделение, клинико-диагностическая лаборатория, клинико-диагностическая генетическая лаборатория, физиотерапевтическое отделение, централизованное стерилизационное отделение, организационно-методический отдел, аптека).

Основными функциями Центра являются:

• оказание медицинской помощи наиболее тяжелому контингенту женщин репродуктивного возраста, беременным, роженицам, родильницам и новорожденным, которые родились в Центре «Мать и дитя» или были переведены из других родовспомогательных учреждений, а также детям раннего возраста с отдаленными последствиями перинатальной патологии;

• создание на своей базе оптимальных условий для осуществления лечебного процесса, обучения и проведения научных исследований;

• обучение персонала учреждений здравоохранения разных уровней перинатальной помощи для более быстрого внедрения современных перинатальных технологий;

• проведение экспертной оценки качества оказания медицинской помощи беременным женщинам и детям раннего возраста в регионах;

• разработка, апробация и внедрение в деятельность организаций здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь матерям и детям, современных медицинских технологий профилактики, диагностики и лечения, направленных на снижение материнских, перинатальных потерь и инвалидности с детства, сохранение и восстановление репродуктивного здоровья женщин;

• осуществление статистического мониторинга и анализа основных демографических показателей (материнской, перинатальной, младенческой смертности, заболеваемости беременных, рожениц, новорожденных и детей); разработка предложений по совершенствованию и развитию службы охраны материнства и детства;

• внедрение системы контроля качества и экономической эффективности оказания медицинской помощи женщинам и детям в организациях здравоохранения всех уровней области (г. Минска), в том числе с использованием информационно-аналитических систем.

Центр располагает современным высокотехнологичным лечебным и диагностическим оборудованием: магнитно-резонансным томографом, рентгенологическим компьютерным томографом, ультразвуковыми аппаратами экспертного класса, гематологическими и биохимическими анализаторами, инкубаторами, мониторами контроля жизненно важных функций, аппаратами искусственной вентиляции легких (для новорожденных и взрослых), шприцевыми дозаторами лекарственных средств.

Ежегодно в Центре около 11 000 пациентов получают стационарную помощь, 150 000 пациентов — консультативную амбулаторно-поликлиническую помощь, выполняется до 200 000 различных видов диагностических исследований и более 1 500 000 лабораторных анализов.

Особое внимание уделяется использованию в практическом здравоохранении современных медицинских технологий, направленных на сохранение и укрепление здоровья матери и ребенка и обладающих высокой клинической и экономической эффективностью [1, 2].

В Центре оказывается медицинская помощь женщинам репродуктивного возраста при невынашивании беременности; по вопросам планирования семьи, беременности и контрацепции; женщинам с гинекологическими эндокринными проблемами, беременным женщинам с высоким риском перинатальной патологии, заболеваниями сердца и сосудов, эндокринной и мочевыделительной систем. На базе гинекологического отделения открыто 15 коек детской гинекологии, предназначенных для оказания высокоспециализированной медицинской помощи девочкам и девушкам-подросткам с врожденной и приобретенной генитальной патологией.

Разрабатываются и внедряются технологии оказания специализированной медицинской помощи женщинам с наиболее тяжелой акушерско-гинекологической и экстрагенитальной патологией, включая стационарное обследование и лечение, родоразрешение, с учетом выбора женщиной позы в родах, партнерские роды, консервативное и хирургическое лечение с использованием лапароскопических методов, внутриматочную хирургическую коррекцию антенатальной патологии с использованием фетоскопической техники.

В 2007 г. впервые в республике разработана и внедрена в практическую деятельность Центра методика проведения лечебно-диагностической фетоскопии плода в динамике беременности. Разработана методика инвазивного разделения плацент при синдроме фето-фетальной трансфузии методом фетоскопии.

В октябре 2006 г. в Центре открыто отделение вспомогательных репродуктивных технологий, где внедрено экстракорпоральное оплодотворение в различных модификациях, с использованием криоконсервации и хранения спермы и эмбрионов, интраплазматических инъекций сперматозоидов в яйце-

клетку при тяжелых комбинированных формах бесплодия в случаях невозможности естественного зачатия. Эффективность ЭКО в Центре составляет 40%, что соответствует международному уровню.

В Центре оказывается медицинская помощь новорожденным детям из всех регионов Республики Беларусь с различными патологическими состояниями, в том числе глубоко недоношенным, требующим особых условий выхаживания и лечения; специализированная неврологическая помощь детям с патологией центральной и периферической нервной системы, врожденной и наследственной патологией [3].

Разработаны и внедрены в практику научно-обоснованные подходы к проведению сурфактантной терапии у недоношенных новорожденных, включающие принцип раннего применения в родильном зале с последующим использованием систем CPAP, высокочастотной осцилляторной ИВЛ. Разработанные лечебные технологии позволили значительно уменьшить длительность пребывания детей на ИВЛ в отделении интенсивной терапии. Раннее использование сурфактанта в комплексной терапии респираторного дистресс-синдрома привело к существенному снижению частоты острых массивных внутрижелудочковых кровоизлияний и отдаленных осложнений респираторного дистресс-синдрома по сравнению с отсроченным применением препарата.

Налажены технологии выхаживания недоношенных и глубоко недоношенных новорожденных с использованием в ежедневной работе методов охранительного режима (ограничение инсоляции и шумового воздействия) с помощью свето- и шумоизолирующих покрывал на инкубаторы; индивидуализированные программы развивающего ухода.

Разработаны и реализуются в практической работе программы ранней диагностики и лечение методом лазерокоагуляции ретинопатии недоношенных; диагностика нарушений слуха у детей; хирургическая коррекция персистирующих фетальных коммуникаций (открытого артериального протока) у глубоко недоношенных детей; нейрохирургическая коррекция тяжелых форм внутрижелудочковых кровоизлияний, включая временное купирование внутричерепной гипертензии методом пункционной установки вентрикулосубгалеального дренажа.

В рамках инновационного научно-технического проекта, выполняемого научными сотрудниками Центра совместно с государственным научным учреждением «Институт физики Национальной академии наук Беларуси», производственным кооперативом «Люзар», унитарным предприятием «Аксикон», разработан высоконадежный фототерапевтический аппарат для лечения гипербилирубинемии новорожденных детей. Клинический эффект от проведения фототерапии с помощью этого аппарата наступает в 3 раза быстрее, чем при традиционно применяемых методах лечения. При этом длительность инфузионной терапии сокращается в 1,5 раза. Налажено серийное производство фототерапевтического аппарата «Малыш». Получен патент Республики Беларусь № 2962 «Аппарат для фототерапии гипербилирубинемии». В Российской

Федерации получен сертификат соответствия № РОСС BY.ИМ24.В00932 от 28.11.07 и регистрационное удостоверение № ФСЗ2007/00543 от 28.11.07. К настоящему времени аппарат активно поставляется в лечебно-профилактические учреждения Беларуси и России.

В 2008 г. завершено выполнение инновационного проекта совместно с государственным научным учреждением «Институт физики Национальной академии наук Беларуси», производственным кооперативом «Люзар». Итогом выполнения этой работы стала разработка диагностического аппарата для неинвазивного контроля уровня билирубина в крови новорожденных детей «Спектр». Применение АНКУБ «Спектр» позволяет наладить скрининг уровня билирубина в крови и мониторинг лечения любого типа желтухи у новорожденных, сократить затраты на диагностику гипербилирубинемии. Аппарат поставляется в учреждения здравоохранения республики.

В рамках выполнения задания отраслевой научно-технической программы «Медицинская реабилитация и экспертиза» в 2010 г. разработан тренажер реабилитационный «Велогеймик». В 2012 г. во исполнение п. 3.6.1. Национальной программы демографической безопасности Республики Беларусь на 2011–2015 гг. выпущено и поставлено в учреждения здравоохранения 8 тренажеров реабилитационных «Велогеймик».

В диагностических отделениях Центра широко используются такие современные диагностические технологии, как специальные ультразвуковые исследования в I, II и III триместрах беременности (пренатальная ультразвуковая диагностика, эхокардиография плода в различных сроках беременности, цветная допплерометрия маточно-плацентарной гемодинамики); рентгеновская и магнитно-резонансная компьютерная томография, в том числе КТ-ангиография у детей первых трех лет жизни, включая новорожденных, с применением анестезиологического пособия.

С целью верификации врожденных пороков развития активно используются программы диагностики пороков сердца плода в разные сроки беременности методом трехмерной реконструкции в режиме реального времени (4D) на аппаратах экспертного класса.

Активно разрабатываются и эффективно внедряются в практическую работу новые технологии эндоскопической диагностики. Разработана и внедрена в практику постановка зонда в дистальные отделы двенадцатиперстной кишки и тонкий кишечник для энтерального питания у новорожденных с тяжелыми поражениями ЦНС (бульбарные расстройства), включая глубоко недоношенных детей и незрелых по постконцептуальному возрасту.

Проводится видеоэндоскопическая диагностика малых форм патологии слизистой полых органов ЖКТ у детей с использованием оптического увеличения (оптическая биопсия).

Для верификации заболеваний у беременных женщин и детей широко используются эхокардиография с цветным допплеровским анализом; электрокардиография, суточное мониторирование артериального давления, суточное

холтеровское мониторирование электрокардиограммы; электроэнцефалография; реоэнцефалография, исследование центральной гемодинамики; спирография; миография.

Учитывая современные тенденции развития медицинской генетики, в Республиканском научно-практическом центре «Мать и дитя» совершенствуются методы биохимической, молекулярно-генетической, цитогенетической и морфологической диагностики, а также системы дифференциальной оценки генетического риска врожденных и наследственных заболеваний; проводится на популяционном уровне мониторинг врожденных пороков развития и хромосомных болезней, осуществляются исследования молекулярно-генетических основ наследственных болезней, разрабатываются программы их пре- и постнатальной диагностики. Благодаря введению новых видов биохимических исследований в настоящее время освоена и проводится биохимическая диагностика более 200 нозологических форм наследственных болезней обмена веществ. Внедрение метода тандемной масс-спектрометрии для диагностики наследственных нарушений обмена аминокислот, органических кислот и ацилкарнитинов позволило расширить возможности раннего выявления наследственных болезней обмена веществ. Внедрена система лабораторного мониторинга пациентов с фенилкетонурией методом тандемной масс-спектрометрии. На базе Центра проводится скрининг всех новорожденных Республики Беларусь на фенилкетонурию и врожденный гипотиреоз.

Профилактические мероприятия, осуществляемые медико-генетической службой республики, позволяют ежегодно предупредить рождение около 700 детей с тяжелой некурабельной наследственной патологией.

Наиболее значимыми достижениями деятельности Республиканского научно-практического центра «Мать и дитя» явилось значительное снижение младенческой и материнской смертности, снижение числа абортов, прекращение роста и стабилизация заболеваемости беременных женщин республики, увеличение удельного веса нормальных родов, повышение выживаемости детей, родившихся с экстремально низкой массой тела.

В Республике Беларусь к настоящему времени достигнут самый низкий среди стран СНГ уровень младенческой смертности и коэффициента смертности детей в возрасте до 5 лет. В 2011 г. эти показатели составили соответственно 3,9‰ и 5,0‰, что соответствует показателям развитых европейских стран. Показатель перинатальной смертности снизился до уровня 3,6 на 1000 живо- и мертворожденных в 2011 г. по сравнению с 10,2‰ в 2000 г. и соответствует среднеевропейскому уровню. На протяжении последних лет уровень материнской смертности в республике снизился с 21,3 в 2000 г. до 0,9 на 100 000 живорожденных в 2011 г.

Внедрение результатов научных исследований Республиканского научно-практического центра «Мать и дитя» в работу учреждений здравоохранения акушерско-гинекологического, педиатрического и медико-генетического профиля позволило оказать положительное влияние на состояние репродуктив-

ного здоровья населения и привело к повышению качества жизни, улучшению медико-демографической ситуации в Республике Беларусь.

Литература

1. Обеспечение охраны прав детей в области здравоохранения в Республике Беларусь / В.И. Жарко [и др.] // Наши сердца — детям : материалы IX съезда педиатров Республики Беларусь / редкол.: В.И. Жарко [и др.]. — Минск, 2011. — С. 3. [Электронный ресурс]. — Режим доступа : http://www.medcenter.by/dfiles/000079_73331_ly_siezda.pdf. — Дата доступа : 04.01.2012.

2. Вильчук, К.У. Охрана здоровья матери и ребенка / К.У. Вильчук, И.В. Митрошенко // Мед. панорама. — 2011. — № 2. — С. 55–57.

3. Вильчук, К.У. Современные организационные и неонатальные технологии в РНПЦ «Мать и дитя» / К.У. Вильчук, Т.В. Гнедько // IX съезд акушеров-гинекологов Республики Беларусь : материалы [опубл. в журн.] Охрана материнства и детства. — 2012. — № 1. — С. 23–25.

Поступила 08.11.2012

ROLE OF THE NATIONAL RESEARCH PRACTICAL CENTER «MOTHER AND CHILD» IN RESOLVING PROBLEMS OF DEMOGRAPHIC SAFETY

Vilchuk K.U., Gorbach L.A.

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

Summary. The article describes the activity of the National Research Practical Centre «Mother and Child» during the period from 2004 to 2012. A large number of state-of-the-art medical technologies have been introduced into practice. Considerable reduction of maternal and infant mortality, the decrease of female medical disorders during pregnancy and the increase of infant survival are the most significant achievements. The efficient functioning of "Mother and Child" produced a positive impact on the population reproductive health and led to the improvement of demographic situation in Belarus.

Keywords: research practical center, demographic safety.

СОСТОЯНИЕ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ БЕЛКОВ ПЛАЗМЫ КРОВИ ЖЕНЩИН С ОСЛОЖНЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТЬЮ

Авер Ж.К.[1], Мандрик К.А.[2]

[1]Гродненский областной клинический перинатальный центр;
[2]Гродненский государственный университет имени Янки Купалы,
Гродно, Беларусь

Резюме. Обследовано 59 беременных женщин с диагнозом гестоз (19), угроза преждевременных родов (11), хроническая фетоплацентарная недостаточность (19) и физиологическое течение беременности (10). В плазме крови определено количество продуктов перекисного окисления белков (ПОБ), степени их фрагментации (СФОБ). Установлено, что при гестозе, угрозе преждевременных родов и фетоплацентарной недостаточности наблюдается увеличение металлкатализируемой модификации протеинов, регистрируемой на λ=363 нм, а с фетоплацентарной недостаточностью и спонтанной модификацией, определяемой при λ=270 нм. Определение СФОБ выявило прирост количества модифицированных белков, регистрируемых при λ=254 нм только у беременных женщин с фетоплацентарной недостаточностью.

Ключевые слова: гестоз, фетоплацентарная недостаточность, преждевременные роды, перекисное окисление белков, степень фрагментации окисленных белков.

Введение. Нарушения нормального течения беременности возникают под влиянием многих факторов. В этот симптомокомплекс входят изменения со стороны организма матери (пороки сердца, недостаточность кровообращения, артериальная гипертензия и гипотензия), патология почек, печени, легких, крови, хронической инфекции, заболевания нейроэндокринной системы (сахарный диабет, гипо- и гиперфункция щитовидной железы, патология гипоталамуса и надпочечников) и целый ряд других патологических состояний [1]. Наличие патологии в организме матери может привести к развитию таких осложнений на протяжении беременности, как фетоплацентарная недостаточность (ФПН), при которой наблюдаются различные нарушения как со стороны плаценты, так и со стороны плода. Среди осложнений беременности, наиболее часто сопутствующих фетоплацентарной недостаточности, ведущее место занимают гестоз, угроза преждевременных родов.

Одной из концепций, которая может приблизить к пониманию сущности механизмов нарушений при таких осложнениях беременности, является концепция, рассматривающая антиоксидантную недостаточность организма беременной как пусковой механизм заболевания [2]. Согласно этой концепции считается, что в ответ на действие экзогенных и эндогенных факторов риска в материнском организме возрастает интенсивность адаптивных биохимических

реакций, результатом побочного действия которых является увеличение количества первичных свободных радикалов. Свободные радикалы повреждают многие биомолекулы: липиды, белки, нуклеиновые кислоты и другие. К настоящему времени наиболее изучено перекисное окисление липидов (ПОЛ). Показано, что при беременности, осложненной гестозом, увеличивается в крови содержание малонового диальдегида в период с 26 по 34 неделю, т.е. в середине III триместра [3]. Сведений по состоянию перекисного окисления белков (ПОБ) при беременности недостаточно и они носят фрагментарный характер.

В связи с этим *целью* настоящей работы стало определение степени выраженности ПОБ плазмы крови беременных с гестозом, угрозой преждевременных родов и хронической фетоплацентарной недостаточностью по сравнению с нормально протекающей беременностью.

Материалы и методы исследования. Обследовано 59 беременных, находившихся под наблюдением в Гродненском областном клиническом перинатальном центре. У 19 из них диагностирован гестоз, у 11 — угроза преждевременных родов, у 19 — хроническая фетоплацентарная недостаточность и у 10 констатировано нормальное течение беременности. Сроки физиологической и осложненной беременности составляли: с гестозом — 37–40 недель, угрозой преждевременных родов — 30–32 недели, хронической фетоплацентарной недостаточностью и физиологической беременностью — 28–34 недели.

Образцы крови для исследования уровня перекисного окисления белков, степени их фрагментации отбирали из локтевой вены после установления клинического диагноза.

Спонтанную и металлкатализируемую модификацию белков определяли по методу, основанному на реакции взаимодействия окисленных аминокислотных остатков с 2,4-динитрофенилгидразином с образованием 2,4-динитрофенилгидразонов [4].

Перед исследованием плазму крови разводили физраствором в соотношении 1:10. При определении спонтанного окисления белков 0,05 мл разведенной плазмы инкубировали с 0,95 мл 15 мМ калий-фосфатного буфера, pH 7,4 при 37 °С в течение 15 мин. Металлкатализируемое ПОБ определяли в среде, состоявшей из 0,75 мл калий-фосфатного буфера и 0,05 мл плазмы в разведении 1:10. В качестве стимулирующей системы в пробу добавляли 0,1 мл смеси 10 мМ Fe^{2+} и 10 мМ ЭДТА 1:1. Туда же вносили 0,1 мл 1 М H_2O_2. После инкубации в пробы добавляли 1 мл 20% трихлоруксусной кислоты (ТХУК) для осаждения белков, затем 1 мл 10 мМ 2,4-динитрофенилгидразина, приготовленного на 2 М HCl, для окрашивания продуктов ПОБ. Спустя 1 ч инкубации при комнатной температуре содержимое из стеклянных пробирок переносили в пластмассовые и центрифугировали при 6000 g в течение 10 мин. Осадок дважды промывали смесью этанола и этилацетата в соотношении 1:1 (2 мл), каждый раз ресуспендируя его стеклянной лопаточкой. После последнего центрифугирования осадок подсушивали, обдувая его феном в течение 2 мин, растворяли в 3 мл 8 М мочевины с подкислением 1 каплей 2 М HCl.

Продукты, образовавшиеся в результате перекисного окисления, регистрировали при λ=270 нм (альдегидфенилгидразоны) и 363 нм (кетондинитрофенилгидразоны). Степень окислительной модификации белков выражали в единицах оптической плотности (ед. опт. пл.) на 1 мг белка, который определяли микробиуретовым методом [5].

Степень фрагментации окисленных белков исследовали методом, описанным в [6]. Для этого в стеклянные пробирки вносили 0,05 мл разведенной 1:10 плазмы и 0,95 мл 15 мМ калий-фосфатного буфера, pH 7,4 (степень фрагментации спонтанно окисленных белков) и 0,75 мл буфера (металлкатализируемая модификация протеинов). В качестве стимулирующей ПОБ системы использовали 0,1 мл свежеприготовленной смеси 1:1 10 мМ $FeSO_4$ и 10 мМ ЭДТА, затем добавляли 0,1 мл 1 М H_2O_2. Общий объем пробы 1 мл. После 15 мин инкубации при 25 °С белки осаждали 20% ТХУК (1 мл), снова инкубировали 15 мин (для полного осаждения протеинов) и центрифугировали 20 мин при 6000 g. Надосадочную жидкость, содержавшую фрагментированные протеины, переносили в чистые стеклянные пробирки, а осадок выбрасывали. Для фотометрирования брали 0,5 мл супернатанта, разбавляли его 2,5 мл физраствора и определяли оптическую плотность при λ, равной 254, 270 и 280 нм. Результаты выражали в единицах оптической плотности на 1 мг белка.

Полученные данные подвергали статобработке методом вариационной статистики на персональном компьютере с применением пакета программ STATISTICA 6.0 для Windows. Поскольку чувствительный тест Шапиро — Уилка показал значимые отклонения от нормального распределения, то был взят непараметрический метод Манна — Уитни. Достоверными считали различия между сравниваемыми группами при значениях $p<0,05$.

В работе использовали реактивы «Реахим» марки «хч» и «чда».

Результаты исследования и обсуждение. Результаты исследований количества продуктов ПОБ в плазме крови, регистрируемые на длинах волн 270 и 363 нм при спонтанной и металлкатализируемой модификации у женщин с патологией беременности и нормально протекающей беременностью, представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Перекисное окисление белков плазмы крови женщин с патологией беременности (ед. опт. пл. * $мг^{-1}$ белка)

Группы обследованных женщин	Спонтанная окислительная модификация белков		Металлкатализируемая окислительная модификация белков	
	270 нм	363 нм	270 нм	363 нм
1	2	3	4	5
1. Нормально протекающая беременность (n=10)	0,780±0,015	0,290±0,009	1,015±0,026	0,496±0,006
2. Беременность с гестозом (n=19)	0,776±0,016	0,280±0,007	1,072±0,020	0,563±0,005

продолжение табл. 1

1	2	3	4	5
3. Беременность с угрозой преждевременных родов (n=11)	0,820±0,020	0,300±0,010	1,080±0,020	0,550±0,010
4. Беременность с фетоплацентарной недостаточностью (n=19)	0,843±0,013	0,310±0,008	1,071±0,030	0,537±0,018
p 1–2	>0,5	>0,5	>0,05	<0,001
p 1–3	>0,1	>0,2	>0,05	<0,001
p 1–4	<0,01	>0,1	>0,1	<0,001

Видно, что у беременных с гестозом, угрозой преждевременных родов количество альдегидфенилгидразонов, кетондинитрофенилгидразонов достоверно не отличается от контрольной группы при спонтанной модификации протеинов, а у женщин с фетоплацентарной недостаточностью оно увеличено на 8%. Металлкатализируемая окислительная модификация выявила повышение на 6% альдегидфенилгидразонов, но оно оказалось статистически недостоверным. Кетондинитрофенилгидразоны увеличились при патологии беременности на 8–13% ($p<0,001$).

Расчет отношения стимулированное/спонтанное ПОБ, характеризующего физиологический резерв антиоксидантной системы организма также не выявил существенных различий между беременными с патологией и нормально протекающей беременностью.

Определение степени фрагментации окисленных белков (СФОБ) показало прирост продуктов модификации протеинов, регистрируемых на λ=254 нм на 12% у беременных с фетоплацентарной недостаточностью (таблица 2).

Таблица 2 — Степень фрагментации окисленных белков плазмы крови женщин с патологией беременности (ед. опт. пл. * $мг^{-1}$ белка)

Группы обследованных женщин	Спонтанная окислительная модификация белков			Металлкатализируемая окислительная модификация белков		
	254 нм	270 нм	280 нм	254 нм	270 нм	280 нм
1	2	3	4	5	6	7
1. Нормально протекающая беременность (n=10)	4,670±0,130	0,730±0,020	0,400±0,010	7,770±0,320	2,180±0,070	1,420±0,060
2. Беременность с гестозом (n=19)	5,025±0,090	0,730±0,080	0,424±0,005	8,144±0,110	2,112±0,032	1,364±0,013
3. Беременность с угрозой преждевременных родов (n=11)	4,810±0,150	0,770±0,040	0,410±0,010	7,920±0,370	2,210±0,070	1,470±0,060
4. Беременность с фетоплацентарной недостаточностью (n=19)	5,238±0,114	0,778±0,023	0,435±0,093	8,632±0,180	2,392±0,079	1,571±0,074

продолжение табл. 2

1	2	3	4	5	6	7
p 1–2	>0,5	>0,5	>0,1	>0,5	>0,5	>0,5
p 1–3	>0,5	>0,2	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5
p 1–4	<0,02	>0,2	>0,2	<0,05	<0,1	>0,2

Согласно данным [3], антиоксидантная активность организма (ААО) беременных меняется в зависимости от срока. При физиологической беременности она нарастала начиная с конца I триместра, достигая максимума к 30-й неделе. В отличие от этого при гестозах содержание малонового диальдегида нарастало с 26-й по 34-ю неделю. Эти данные, по мнению авторов [3], согласуются с гипотезой о важной роли усиления перекисного окисления липидов (ПОЛ), возникающего вследствие недостаточности АОС организма, в патогенезе гестозов и могут рассматриваться как новое прямое доказательство нарушения суммарной ААО при гестозах.

Известно, что поврежденные свободными радикалами липиды подвергаются детоксикации в течение минут, а протеины могут длительно находиться в организме [7].

По мнению Е.Е. Дубининой и соавт. [7], способность протеинов взаимодействовать в организме с радикальными соединениями расценивается как проявление их антиоксидантной активности. В этой связи присутствие в плазме крови повышенных количеств модифицированных белков указывает не только на выраженность окислительного стресса, но и на эффективность антиоксидантной защиты.

Выводы. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что у женщин с беременностью, осложненной гестозом, угрозой преждевременных родов и фетоплацентарной недостаточностью, в III триместре имеются признаки проявления оксидативного стресса. Потому в терапию необходимо, по-видимому, включать антиоксиданты.

Литература

1. Стрижаков, А.Н. Фетоплацентарная недостаточность: патогенез, диагностика, лечение / А.Н. Стрижаков, Т.Ф. Тимохина, О.Р. Баев // Вопр. гинекологии, акушерства и педиатрии. — 2003. — Т. 2, № 2. — С. 53–63.

2. Роль антиоксидантной недостаточности в патогенезе позднего токсикоза беременных / В.В. Абрамченко [и др.] // Акушерство и гинекология. — 1988. — № 6. — С. 67–71.

3. Динамика уровня малонового диальдегида, трансферрина и антиоксидантной активности сыворотки крови у женщин с нормальной беременностью и беременностью осложненной токсикозом: влияние эйконола / Н.М. Шилина [и др.] // Вопр. мед. химии. — 1999. — Т. 45, № 5. — С. 398–406.

4. Вьюшина, А.В. Перекисное окисление белков сыворотки крови крыс, селектированных по скорости выработки условного рефлекса активного избегания в норме и при стрессе / А.В. Вьюшина, И.Т. Герасимова, М.А. Флеров // Бюл. эксперим. биол. мед. — 2002. — Т. 133, № 3. — С. 286–288.

5. Плехан, М.И. Спектрофотометрия биуретовых комплексов как метод исследования полипептидов и белков / М.И. Плехан // Химия белка. — М., 1951. — С. 191–195.

6. Окислительная модификация белков плазмы крови больных психическими расстройствами (депрессия, деперсонализация) / Е.Е. Дубинина [и др.] // Вопр. мед. химии. — 2000. — Т. 46, № 4. — С. 398–409.

7. Дубинина, Е.Е. Окислительная модификация протеинов, ее роль при патологических состояниях / Е.Е. Дубинина, А.В. Пустыгина // Укр. біохім. журн. — 2008. — Т. 80, № 6. — С. 5–18.

Поступила 15.11.2012

THE STATE OF PEROXIDE OXIDATION OF PLASMA PROTEINS IN WOMEN WITH THE COMPLICATED PREGNANCY

Aver Zh.K.[1], Mandrik K.A.[2]

[1]Grodno regional clinical perinatal center;
[2]Grodno State University named after Yanka Kupala, Grodno, Belarus

Summary. 59 pregnant women with gestosis (19), threat of premature birth (11), chronic fetoplacental insufficiency (19) and physiological course of pregnancy (10) were examined. In blood plasma there was defined the quantity of products of peroxide oxidation of plasma proteins and the degree of their fragmentation. It is established that in gestosis with the threat of premature birth and fetoplacental insufficiency, there takes place the increase of metal-catalyzed modification of proteins, registered at $\lambda = 363$ nanometers, and in fetoplacental insufficiency the spontaneous modification was defined at $\lambda = 270$ nanometers. The defining of the degree of fragmentation of protein oxidation revealed the increase of quantity of the modified proteins, registered at $\lambda = 254$ nanometers only in pregnant women with fetoplacental insufficiency. There are the signs of oxidative stress and the necessity antioxidants usage.

Keywords: gestosis, chronic fetoplacental insufficiency, premature birth, peroxide oxidations of fibers, degree of fibers fragmentation.

КОРРЕКЦИЯ АНЕМИИ ПЛОДА

Белуга М.В., Курлович И.В., Семенчук В.Л., Ильич И.Г., Демидова Р.Н.

Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

Резюме. Обследовано 39 пациенток с резус-сенсибилизацией. Увеличение пиковой систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии плода свидетельствовало об анемии, что являлось показанием для выполнения диагностического кордоцентеза и внутриутробной гемотрансфузии (ВГТ). Кратность ВГТ зависела от срока гестации, степени тяжести анемии. Всего выполнено 83 операции. Эффективность данного метода лечения составила 92,3%.

Ключевые слова: резус-сенсибилизация, кордоцентез, внутриутробная гемотрансфузия, средняя мозговая артерия, пиковая систолическая скорость кровотока.

Введение. Проблема резус-сенсибилизации является актуальной в акушерской практике. По наблюдениям наших коллег в России, развитие гемолитической болезни (ГБ) у новорожденных, родившихся у женщин с резус-сенсибилизацией, составляет 63%, а мертворождаемость в результате несовместимости матери и плода по системе резус достигает 18% [1]. По данным наших исследований, число новорожденных с ГБ в Республике Беларусь существенно не изменилось за последние 10 лет (2001–2010 гг.) и составило в 2001 г. 534 случая и в 2010 г. — 509. Перинатальные потери при ГБ за данный период составили 54 случая, из них 37 — анте- и интранатальная гибель плодов, 17 — смерть новорожденных в раннем неонатальном периоде [2]. Интерес к проблеме гемолитической болезни плода и новорожденного в последние годы значительно возрос в связи с развитием и внедрением современных методов коррекции внутриутробного состояния плода при ГБ, одним из которых является внутриутробная гемотрансфузия (ВГТ) [3]. Метод заключается в том, что во время выполнения кордоцентеза в вену пуповины вводят эритроцитарную массу, обедненную лейкоцитами и тромбоцитами О(I) группы крови, Rh-отрицательной (ЭМОЛТ), облученной суммарной дозой γ-излучения 30 Гр [4, 5]. По данным различных исследователей, эффективность проведенных оперативных вмешательств у плодов с ГБ составляет от 62,5 [6] до 94% [6].

Целью нашего исследования явилась оценка эффективности внутриутробной коррекции анемии плода при гемолитической болезни.

Материал и методы исследования. Работа выполнена в научных лабораториях репродуктивного здоровья и акушерской и гинекологической патологии, а также в отделениях патологии беременности Республиканского научно-практического центра «Мать и дитя».

Обследовано 39 пациенток с Rh-иммунизацией, плодам которых проводилась коррекция анемии методом ВГТ. Показанием для выполнения кордоцентеза и внутриутробной терапии во всех случаях было увеличение пиковой систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии плода, что является достоверным признаком анемии [2]. Срок гестации на момент начала терапии составил 29,5 (от 22 до 34) недели. Всего выполнено 83 операции.

Результаты и обсуждение. Распределение гематологических и биохимических показателей в венозной крови плодов до лечения и новорожденных детей представлено в таблице.

Таблица — Гематологические и биохимические показатели венозной крови плодов до ВГТ и новорожденных детей

Исследуемый показатель	До лечения	Новорожденные
Эритроциты, $\times 10^{12}$/л	2,18(1,17–2,62)	4,91(4,22–5,46)*
Гемоглобин, г/л	80,0(46,0–97,0)	149,0(127,0–168,0)*
Гематокрит, %	23,2(14,2–27,9)	43,7(38,1–48,0)*
Общий белок, г/л	35,0(32,0–38,5)	47,4(41,8–53,5)*
Альбумин, г/л	25,7(23,4–30,4)	32,8(28,6–35,3)*
Общий билирубин, мкмоль/л	84,9(59,2–105,8)	87,6(68,5–111,0)

* Достоверные отличия Mann — Whitney U-test, $p<0,05$.

В результате проведенной внутриутробной коррекции анемии плода отмечается достоверный положительный результат по таким показателям, как количество эритроцитов, уровень гемоглобина, гематокрит, уровень общего белка и альбумина (ANOVA χ^2=384,87; p<0,05). Уровень общего билирубина при рождении не отличался от такового до начала лечения (p>0,05).

В 3 случаях состояние плодов было крайне тяжелым, что привело к их анте- и неонатальной гибели. Эффективность проведенного лечения составляет 92,3%.

Результаты исследования свидетельствуют о стабилизации состояния новорожденных и об эффективности проведенной терапии.

Литература

1. Митря, И.В. Оптимизация методов профилактики, диагностики и лечения резус-сенсибилизации : автореф. дис. …канд. мед. наук : 14.01.01 / И.В. Митря ; Науч. центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова. — М., 2010. — 21 с.

2. Белуга, М.В. Новые аспекты диагностики гемолитической болезни плода / М.В. Белуга // Современные перинатальные технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. — Минск, 2011. — Вып. 4. — С. 18–26.

3. Moise, K.J.Jr. Management of rhesus alloimmunization in pregnancy / K.J.Jr Moise // Obstet. Gynecol. — 2008. — Vol. 112, № 1. — P. 164–176.

4. Алгоритм проведения кордоцентеза и внутриутробной гемотрансфузии : инструкция по применению № 080-0709 : утв. МЗ Респ. Беларусь 18.12. 2009 г. / разраб.: Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя» ; О.Н. Харкевич [и др.]. — Минск, 2010. — 12 с.

5. Белуга, М.В. Резус-конфликт: прошлое и настоящее в решении проблемы / М.В. Белуга // Журн. Гродн. гос. мед. ун-та. — 2012. — № 1. — С. 24–29.

6. Коноплянников, А.Г. Новые технологии в диагностике, лечении и профилактике гемолитической болезни плода и новорожденного : автореф. дис. …д-ра. мед. наук : 14.00.01 / А.Г. Коноплянников ; Рос. гос. мед. ун-т. — М., 2009. — 49 с.

7. Benefits and risks of fetal red-cell transfusion after 32 weeks gestation / J.F. Klumper [et al.] // Eur. J. Obst. Gyn. Reprod. Biol. — 2000. — Vol. 92, № 1. — P. 91–96.

Поступила 15.11.2012

TREATMENT OF FETAL ANEMIA

Beluga M.V., Kurlovich I.V., Semenchuk V.L., Iljich I.G., Demidova R.N.

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

Summary. The study included 39 patients with fetal anemia due to the Rh-immunization. 83 intrauterine blood transfusions were performed to the fetuses. The indication for cordocentesis and intrauterine therapy in all cases was the increased peak systolic blood flow speed in the middle cerebral artery of the fetus, which is a reliable sign of anemia. The effectiveness of the IUBT was 92,3%.

Keywords: Rh-immunization, cordocentesis, intrauterine blood transfusion, middle cerebral artery, peak systolic speed.

ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЖЕНЩИН С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА, ОСЛОЖНЕННЫМИ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Ильич И.Г.[1] , Ткачев А.В.[2]

[1]Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»;
[2]Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Резюме. Проведен анализ исходов беременности и родов у женщин с врожденными пороками сердца, осложненными легочной гипертензией. Выявленные многочисленные осложнения гестации являются закономерными и требуют выработки комплексного подхода для сохранения здоровья матери и реализации репродуктивной функции.

Ключевые слова: беременность, роды, врожденные пороки сердца, легочная гипертензия.

Введение. Беременность у женщин с врожденными пороками сердца (ВПС) — одна из наиболее сложных и противоречивых проблем современного акушерства [1, 2, 3]. На протяжении последних десятилетий одновременно с неуклонным снижением уровня материнской смертности наблюдаются выраженные изменения в структуре основных причин, приводящих к ней. На фоне снижения числа материнских потерь от акушерских кровотечений, разрывов матки и гнойно-септических осложнений имеет место рост их уровня от экстрагенитальной патологии, в т.ч. от ВПС. Развитие такого грозного осложнения ВПС, как легочная гипертензия (ЛГ), значительно увеличивает риски и ухудшает прогноз для матери и плода [4, 5, 6]. Изучение особенностей течения и исходов беременности у женщин данного контингента, разработка единой тактики ведения таких пациенток и оценка риска беременности в каждом конкретном случае позволит подойти к решению данной проблемы и способствовать лучшему пониманию гестационного процесса при данной патологии.

Целью нашего исследования явилась оценка исходов беременности и родов у женщин с ВПС, осложненными легочной гипертензией.

Материал и методы. Проведен анализ исходов беременности и родов у 33 пациенток с ВПС, осложненными легочной гипертензией, родоразрешенных в РНПЦ «Мать и дитя».

В исследование были включены женщины в возрасте от 18 до 39 лет, средний возраст составил 26±4,9 года.

Подгруппу с ВПС с интра- и экстракардиальными шунтами, для которых развитие ЛГ является предсказуемым осложнением, составили 24 пациентки (72,7%). Несмотря на факт, что ЛГ не является типичным проявлением гемодинамической ситуации при стенотических поражениях сердца, мы наблюдали значимые уровни ЛГ у 9 женщин (27,3%). Выявленные противоречия проясняются при анализе структуры поражений в данной подгруппе, где на момент беременности и родоразрешения препятствия кровотоку были ведущими

и определяли гемодинамическую нагрузку, однако могли сочетаться с корригированными в прошлом шунтами (у 3 пациенток, оперированных в детстве по поводу сложных сочетанных пороков). Аномалия Эбштейна без хирургической коррекции встречалась у 3 беременных, еще у 3 — стеноз или коарктация аорты (также без хирургического лечения либо с наступившим гемодинамически значимым рестенозом).

Во всех случаях диагноз ВПС был подтвержден с помощью эхокардиографического исследования, все пациентки были проконсультированы кардиологом и кардиохирургом. Проанализированы анамнестические данные, распределение по видам пороков, степень недостаточности кровообращения по классификации New York Heart Association (NYHA). Проведен анализ методов родоразрешения, показаний к кесареву сечению, осложнений. Основными критериями благополучного исхода беременности являлись общее состояние пациенток, стабильность их гемодинамики после родоразрешения, а также состояние новорожденного.

Степень недостаточности кровообращения по классификации NYHA у 9 пациенток соответствовала II функциональному классу (ФК), остальные 24 беременные были отнесены к ФК I.

Статистическая оценка данных проводилась с использованием методов описательной статистики, а также основывалась на результатах двустороннего точного теста Фишера и таблиц сопряженности.

Результаты и обсуждение. Основные результаты анализа течения беременности и родов у пациенток исследуемой группы представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Течение беременности и родов у женщин с ВПС, осложненными ЛГ

	ВПС с интра- и экстракардиальными шунтами	ВПС с препятствием кровотоку
Пациенты (n)	24	9
Продолжительность беременности (недели)	36,3±2,84	36,2±2,64
Осложнения беременности (n (%))	16(66,7)	4(44,4)*
Частота родоразрешения путем кесарева сечения (n (%))	22 (91,6)	9(100)*
Количество койко-дней, проведенных в стационаре после родов	15±1,2	15±1,9
Кровопотеря при кесаревом сечении (мл)	684±19,0	667±37,3

* P<0,05, различия достоверны по сравнению с группой ВПС с интра- и экстракардиальными шунтами.

Анализ продолжительности беременности в обеих подгруппах не выявил различий, хотя осложнения беременности (в основном угроза прерывания, фетоплацентарная недостаточность, гестационная анемия, гестационный пиелонефрит) при наличии шунтов встречались достоверно чаще.

Всем пациенткам было показано родоразрешение путем кесарева сечения, однако двумя женщинами было принято решение о родах через естествен-

ные родовые пути, которые закончились рождением живых доношенных детей без осложнений.

Количество койко-дней, проведенных в стационаре, и кровопотеря при родоразрешении были сопоставимы в обеих подгруппах.

При оценке состояния новорожденных детей были получены достоверные различия по некоторым ключевым показателям (таблица 2).

Таблица 2 — Состояние новорожденных детей от пациенток с ВПС, осложненными ЛГ

	ВПС с интра- и экстракардиальными шунтами	ВПС с препятствием кровотоку
Рост (см)	48±5,1	48±4,2
Масса (г)	2740±620,6	2966±647,9*
Оценка по Апгар на 1 мин	8±1,1	7±1,5*
Оценка по Апгар на 5 мин	8±0,8	8±1,1
Дети, переведенные в ОИТР или на 2-й этап выхаживания	15 (62,5%)	7 (77,8%)*

* P<0,05, различия достоверны по сравнению с группой ВПС с интра- и экстракардиальными шунтами.

Оценка по шкале Апгар на 1-й мин у новорожденных детей от матерей из подгруппы стенотических пороков была достоверно ниже, в связи с чем чаще требовалось лечение в отделении реанимации или на втором этапе выхаживания, несмотря на достоверно большую массу тела при рождении.

Выводы:

Беременность у пациенток с ВПС, осложненными легочной гипертензией, является комплексной медицинской проблемой и сопровождается значительным количеством осложнений гестации, преждевременными родами и требует значительных материальных затрат для достижения стойкой компенсации таких пациенток в послеродовом периоде.

Важным показателем исхода беременности и родов является компенсированное состояние новорожденных детей. Хроническая гипоксия, которая развивается вследствие смешивания артериальной и венозной крови при ВПС, сопровождающихся шунтами, позволяет новорожденным от матерей с данной патологией иметь лучшие резервы для компенсации, несмотря на более низкую массу тела.

Литература

1. Беременность и роды у женщин с заболеваниями сердца / С.Л. Воскресенский [и др.] ; под ред. С.Л. Воскресенского. — Минск : [б.и.], 2004. — 66 с.

2. Шехтман, М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных / М.М. Шехтман. — М. : Триада-Х, 2003. — 816 с.

3. Head, C.E. Congenital heart disease in pregnancy / C.E. Head, S.A. Thorne // Postgrad. Med. J. — 2005. — Vol. 81, № 955. — P. 292–298.

4. Pregnancy outcomes in women with congenital heart disease / P. Khairy [et al.] // Circulation. — 2006. — Vol. 113, № 4. — P. 517–524.

5. Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease / S.C. Siu [et al.] // Circulation. — 2001. — Vol. 104, № 5. — P. 515–521.

6. Stout, K. Pregnancy in women with congenital heart disease: the importance of evaluation and counseling / K. Stout // Heart. — 2005. — Vol. 91, № 6. — P. 713–714.

Поступила 14.11.2012

PREGNANCY OUTCOMES IN WOMEN WITH CONGENITAL HEART DISEASE COMPLICATED WITH PULMONARY HYPERTENSION

Ilyich I.G.[1], Tkachev A.V.[2]

[1]Republican Scientific Practical Centre «Mother and Child»,
[2]Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

Summary. The analysis of pregnancy and labor in women with congenital heart disease and pulmonary hypertension was carried out. Multiple gestational complications demand the accurate assessment of the risks for mother and fetus.

Keywords: pregnancy, congenital heart disease, pulmonary hypertension.

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЭКСПРЕССИИ ОНКОГЕНОВ Е6/Е7 ВПЧ У БЕРЕМЕННЫХ С ГЕНИТАЛЬНОЙ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Кравченко С.С.[1], Северин И.Н.[2], Вергейчик Г.И.[1],
Барановская Е.И.[3], Теслова О.А.[1]

[1]Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь;
[2]Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий, Минск, Беларусь;
[3]Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Резюме. В исследовании оценена клиническая значимость определения экспрессии онкогенов Е6/Е7 вируса папилломы человека (ВПЧ) у беременных пациенток как маркера злокачественной трансформации, так и с целью прогнозирования вертикальной передачи ВПЧ-инфекции от матери к ребенку. Выявлено, что экспрессия онкогенов Е6/Е7 чаще выявляется при дисплазиях шейки матки средней и тяжелой степеней, при высокой вирусной нагрузке ВПЧ и обладает малым предсказательным значением в отношении вертикальной передачи папилломавирусов.

Ключевые слова: ВПЧ, экспрессия Е6/Е7, беременность.

Введение. Согласно ряду исследований, посвященных патогенетическим механизмам реализации папилломавирусной инфекции, длительная экспрессия двух ранних генов (Е6 и Е7), регулярно выявляемых в большинстве опухолей, является ключевым фактором для злокачественного преобразования инфицированных клеток [1]. Индивидуальная и совместная мутагенность онкобелков Е6 и Е7 указывает на их двойную роль в канцерогенезе. Кроме того, действуя

в качестве онкогенных факторов при стимулировании пролиферации хозяйской клетки, они способны изменять характер экспрессии ее генов, в частности тех, которые задействованы в собственном контроле. Онкобелки Е6/Е7 индуцируют иммортализацию и трансформацию клеточных линий, инактивируя при этом гены-супрессоры опухолевого роста Р53 и Rb105, то есть фактически являются онкогенами [2]. В настоящее время установлена отчетливая корреляция между носительством генитальных ВПЧ, иммортализацией ими кератиноцитов человека, протеолитической дестабилизацией Р53 и ассоциацией определенных типов (типы 16 и 18) ВПЧ с опухолями человека [3, 4].

Существуют предположения, что присутствие белков-онкогенов характеризует наличие дисплазии, и, следовательно, наличие некоторого количества мРНК Е6/Е7 может являться диагностическим маркером. Tungteakkhun S.S. с соавт. считают, что в большинстве случаев развитию цервикальной карциномы предшествуют сверхэкспрессии онкобелков Е6 и Е7, а персистенция папилломавирусной инфекции сопровождается экспрессией онкобелка Е7 в 10,4 раза чаще, чем транзиторное течение [5]. У 73,5% женщин с персистирующей папилломавирусной инфекцией и сопутствующей тяжелой дисплазией регистрируется экспрессия онкобелка Е7. Отмечено, что экспрессия мРНК белков Е6/Е7 положительна в 90,6% случаев, когда вирусная нагрузка превышает 500 копий ВПЧ-16/нг ДНК. Установлено, что уровень мРНК белков Е6/Е7 увеличивается по мере нарастания тяжести поражения, следовательно, обнаружение онкобелков Е6/Е7 может иметь высокую прогностическую ценность по сравнению с тестированием ДНК ВПЧ [3]. Важно подчеркнуть, что при диагностике ранних стадий предрака мРНК белков Е6/Е7 обнаруживается значительно реже, чем ДНК ВПЧ, что является основанием использовать этот маркер для триажа. Анализ 1798 случаев с периодом наблюдений 12 месяцев и последующее детальное обследование женщин с CIN II–III показали чувствительность мРНК Е6/Е7 теста 81–84%, а специфичность 91–97% соответственно, а также высокий показатель негативного прогноза — 0,99–0,97 соответственно [1, 6].

Однако работ, посвященных использованию метода определения экспрессии онкобелков Е6/Е7 и его диагностической значимости у беременных с ВПЧ-ассоциированной патологией, на данный момент нет.

Цель работы. Оценить клиническую значимость определения экспрессии онкогенов Е6/Е7 ВПЧ у беременных пациенток как маркера злокачественной трансформации, так и с целью прогнозирования вертикальной передачи ВПЧ-инфекции от матери к ребенку.

Материалы и методы исследования. Нами обследовано 59 беременных с различными формами папилломавирусной инфекции и их 43 новорожденных ребенка. Материалом для исследования послужили соскобы из шейки матки беременных, взятые одноразовыми ложечками Фолькмана, которые помещали в 2 пробирки: в транспортную среду («Амплисенс», РФ) и в среду RNALater («QIAGEN», Германия). У детей выполняли забор аспиратов из верхних дыхательных путей сразу после рождения с помощью вакуумного медицинского отсоса, материал помещали в транспортную среду с муколитиком («Амплисенс», РФ).

Для определения генотипов ВПЧ и их вирусной нагрузки использовали метод полимеразной цепной реакции с электрофоретической детекцией и в режиме реального времени. Использовали тест-системы «АмплиСенс® ВПЧ ВКР генотип-FL» и «АмплиСенс® ВПЧ 6,11-Eph» для выявления ДНК ВПЧ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 56, 58, 59, 66, 6, 11 генотипов, тест-система «АмплиСенс® ВПЧ ВКР титр-скрин-FL» для определения вирусной нагрузки ВПЧ («Амплисенс», РФ).

Для определения экспрессии E6/E7 из образцов, помещенных в среду RNALater, выделяли РНК с использованием набора «Рибозоль-В-100» по протоколу производителя («Амплисенс», РФ). Образцы РНК хранили при температуре –80 ºС. Выделенные образцы РНК использовали для получения соответствующей кДНК с использованием набора «РевертаL 100» («Амплисенс», РФ), кДНК хранили при температуре –20 ºС. Для детекции кДНК гена E6/E7 вируса папилломы человека генотипов 16, 18, 31 и 33 использовали двустадийную ПЦР. На первом этапе амплифицировали общую для всех генотипов область гена E6/E7 с использованием прямого праймера GP-E6-3F и двух обратных праймеров GP-E6-5B и GP-E6-6B. Продукты первого этапа ПЦР использовали в так называемой «гнездовой» ПЦР с использованием типоспецифических праймеров. При этом праймеры к генотипам 16, 18 и 31 были объединены для использования в мультиплексной ПЦР. При амплификации специфичных для ВПЧ-16, -18, -31 регионов гена E6/E7 образуются фрагменты размером 457, 322 и 263 п.н. соответственно. При амплификации региона гена E6/E7, характерного для ВПЧ-33, образуется ампликон размером 398 п.н. Реакционная смесь ПЦР состояла из 2-кратного ПЦР-буфера (разведенного до 1-кратной концентрации), смеси дезоксинуклеозидтрифосфатов (конечная концентрация 0,8 мМ), праймеров (в концентрации 0,1–0,2 мкМ каждого праймера), полимеразы TornadoS (все реагенты производства «Праймтех», РБ). На первом этапе ПЦР в реакционную смесь добавляли 2 мкл кДНК после обратной транскрипции, в «гнездовой» ПЦР использовали 0,5 мкл соответствующего образца после первого этапа амплификации. Амплификация проводилась на приборе Master Cyclerep Gradient S (Eppendorf, Германия). Учет результатов проводили с помощью гель-электрофореза в 2,5% агарозном геле в 0,5-кратном буфере TBE. Для определения размеров полученных ампликонов использовали маркер длин фрагментов ДНК O'Gene Ruler Low Range DNA Ladder (Fermentas № SM1203, Латвия). Снимки гелей получали с помощью гель-документирующей системы Kodak Molecular Image Station 2000R.

Для статистической обработки количественных данных применялись методы вариационной статистики Фишера — Стьюдента с определением доли (P, %) изучаемого признака и стандартной ошибки доли (s_P, %). При межгрупповом и внутригрупповом сравнении по долям использованы критерии Фишера и χ^2. Для описания центральной тенденции рассчитаны медиана (Me) и интерквартильный размах (25; 75). Для установления различий в группах признаков вычисляли критерий Манна — Уитни (Z). Статистическая обработка данных производилась при помощи программ «Statistica 7.0» и «MedCalc 10.2.0.0».

Результаты исследования и обсуждение. В общей структуре клинических проявлений папилломатоз наружных половых органов встречался в 37,3% случаев, причем у трех пациенток (5,1%) он сочетался с дисплазиями шейки матки легкой и средней степеней, в одном случае (1,7%) — с интраэпителиальной неоплазией вульвы легкой степени. Дисплазии шейки матки верифицировались в 49,2% случаев: легкой степени — в 8,5%, средней — в 27,1% и тяжелой — в 3,4%. В одном случае (1,7%) у пациентки гистологически была верифицирована лейкоплакия шейки матки на фоне ВПЧ-16-инфекции. В 20,3% случаев определялись доброкачественные процессы шейки на фоне ВПЧ-инфекции.

Для дальнейшего анализа все клинические формы папилломавирусной инфекции были разделены на 2 группы: слабовыраженных проявлений (латентная форма ВПЧ-инфекции, папилломатоз половых органов, дисплазия шейки матки легкой степени) и выраженных проявлений (дисплазии шейки матки средней и тяжелой степеней).

У 86,2% обследованных беременных верифицированы высоко- и низкоонкогенные генотипы папилломавирусов, наличие которых, согласно методике, определялось по гену E1/E2. У 13,8% женщин с ВПЧ-ассоциированными поражениями гениталий (папилломатоз наружных половых органов и дисплазии легкой степени) вирус выявлен не был. Необходимо отметить, что у данных пациенток онкогены E6/E7 (их экспрессия) также не были определены.

Среди всех обследованных пациенток экспрессия E6/E7 выявлена в 36,2% случаев, причем у всех этих пациенток наличие вируса было подтверждено по гену E1/E2. Частота выявления различных генотипов ВПЧ у пациенток в зависимости от наличия экспрессии представлена на рисунке 1.

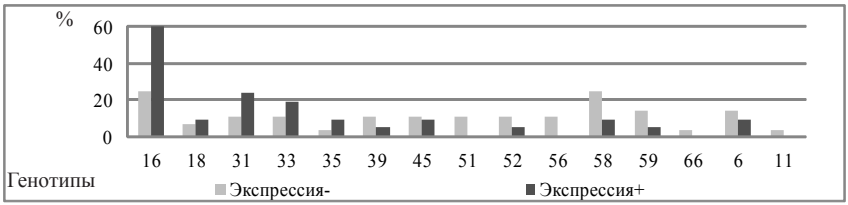


Рисунок 1 — Частота выявления высоко- и низкоонкогенных генотипов ВПЧ в зависимости от экспрессии генов E6/E7, %

Данные на рисунке 1 указывают, что превалирующим в обеих группах был 16 генотип. Соотношение отсутствия экспрессии к ее наличию для 16 генотипа составило 1:1,86; для 18 генотипа — 1:1; для 31 генотипа — 1:1,67; для 33 генотипа — 1:1,33.

Микст-инфекция ВПЧ в группах пациенток с выявленной экспрессией E6/E7 и без нее была сопоставима и составила 52,4 и 46,4% соответственно (P=0,99).

Структура клинических проявлений у экспрессия-положительных и экспрессия-отрицательных беременных женщин представлена на рисунке 2.

Рисунок 2 — Структура ВПЧ-ассоциированных поражений гениталий в зависимости от наличия онкогенов Е6/Е7

Из рисунка 2 видно, что ВПЧ-ассоциированные выраженные поражения гениталий статистически значимо чаще встречались в группе пациенток, у которых была выявлена экспрессия Е6/Е7, по сравнению с пациентками, у которых результат исследования на экспрессию был отрицательным (P=0,01). Следует отметить, что у 38,1% пациенток со слабовыраженными ВПЧ-ассоциированными поражениями гениталий экспрессия онкобелков наблюдалась в 19% случаев — при папилломатозе наружных половых органов, в 9,5% случаев — при дисплазии 1 степени, в 9,5% случаев — при латентной форме папилломавирусной инфекции.

Зависимость уровня вирусной нагрузки папилломавирусов от наличия экспрессии онкогенов Е6/Е7 представлена на рисунке 3.

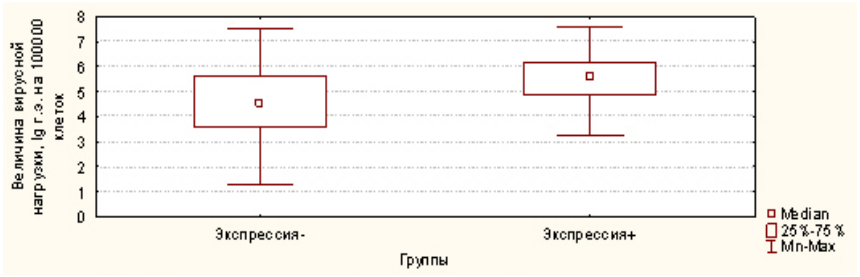


Рисунок 3 — Величина вирусной нагрузки у беременных женщин с ПЦР-верифицированными генотипами вируса папилломы человека в зависимости от экспрессии генов Е6/Е7

Медина и интерквартильный размах вирусной нагрузки пациенток, у которых выявлена экспрессия онкогенов Е6/Е7, были выше и составили 5,59 (4,84; 6,15), чем у пациенток без экспрессии Е6/Е7 — 4,48 (3,56; 5,62; p=0,06). Необходимо отметить, что высокая вирусная нагрузка (более 5 lg г.э. на 100 000 клеток) в группе пациенток с выявленной экспрессией Е6/Е7 определялась в 2,1 раза чаще, нежели в группе пациенток без экспрессии Е6/Е7 (соответственно 73,3 и 35,3% случаев).

Кумулятивная частота вертикальной передачи ВПЧ в выборке составила 60,5%: в группе пациенток с экспрессией — 73,3%, без экспрессии — 53,6%.

Таким образом, экспрессия E6/E7 обладала малым предсказательным значением в отношении инфицирования новорожденного ВПЧ от матери (p=0,21). Потенцирующим фактором явилось наличие уреаплазменой инфекции у матери, которая в сочетании с экспрессией E6/E7 приводила к статистически значимому увеличению риска ВПЧ-трансмиссии с 61,5% (8 из 13) при отсутствии этих двух признаков до 100% (5 из 5) — при присутствии обоих (b=27,91 p=0,018).

Заключение. Более высокая частота определения экспрессии онкогенов E6/E7 при дисплазиях шейки матки средней и тяжелой степени еще раз доказывает ее роль в злокачественном преобразовании инфицированных клеток. Выявление экспрессии E6/E7 ВПЧ у пациенток с латентной формой данной инфекции и с CIN 1 может являться маркером канцерогенеза в эпителии и позволит отбирать группы риска среди большого количества инфицированных женщин, а определение данного маркера у пациенток, обследованных по поводу папилломатоза наружных половых органов, делает необходимым акцентировать внимание на обследовании шейки матки. Полученное в данном исследовании малое диагностическое значение фактора экспрессии E6/E7 у матери на частоту вертикальной передачи ВПЧ не может исключать ее роль в сочетании с другими признаками.

Выводы

1. Частота определения экспрессии генов E6/E7 среди беременных женщин составила 36,2%, причем у 61,9% таких пациенток верифицировались дисплазии средней и тяжелой степеней, что может указывать на активацию вирус-ассоциированные изменений в эпителии.

2. В 38,1% образцов цервикального эпителия со слабовыраженными ВПЧ-обусловленными поражениями выявлена экспрессия E6/E7, что указывает на высокий риск вирус-ассоциированного канцерогенеза.

3. Более высокие показатели вирусной нагрузки определены в группе пациенток с экспрессией (p=0,06), причем уровень нагрузки превышающий 5 lg г.э. на 100 000 клеток у данной группы беременных верифицировался в 2,1 раза чаще, чем у пациенток без экспрессии E6/E7.

4. Экспрессия онкогенов E6/E7 обладала малым предсказательным значением в отношении инфицирования новорожденного ВПЧ от матери (p=0,21).

Литература

1. Клиническое значение молекулярных маркеров при папилломавирусной инфекции / С.И. Роговская [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2011. — № 4. — С. 4–10.

2. Уразова, Л.Н. Рак шейки матки и вирусы папилломы: этиопатогенетические аспекты (обзор литературы) / Л.Н. Уразова, И.Г. Видяева // Сиб. онкол. журн. — 2009. — № 1. — С. 64–71.

3. A cross-sectional study of a prototype carcinogenic human papillomavirus E6/E7 messenger RNA assay for detection of cervical precancer and cancer / P.E. Castle [et al.] // Clin. Cancer. Res. — 2007. — Vol. 13, № 9. — P. 2599–2605.

4. Phelps, W.C. Human papillomavirus: molecular targets and prospects for antiviral therapy / W.C. Phelps, J.A. Barnes, D.C. Loba // Int. Antiviral. News. — 1999. — № 7. — P. 4–8.

5. The interaction between human papillomavirus type 16 and FADO is mediated by a novel E6 binding domain / S.S. Tungteakkhun [et al.] // J. Virol. — 2008. — Vol. 82, № 19. — P. 9600–9614.

6. Triage of women with minor cervical lesions: data suggesting a «test and treat» approach for HPV E6/E7 mRNA testing / S.W. Sorbye [et al.] // Plos. One. — 2010. — Vol. 5, № 9. — P. e12724.

Поступила 15.11.2012

CLINICAL VALUE OF HPV E6/E7 ONCOGENESIS EXPRESSION IN PREGNANT WOMEN WITH GENITAL HUMAN PAPILLOMAVIRUS INFECTIONS

Kravchenko S.S.[1], Severin I.N.[2], Vergeichik G.I.[1],Baranovskaya E.I.[3],Teslova O.A.[1]

[1]Gomel State Medical University, Gomel, Belarus;
[2]Republic Research & Production Center for Transfusiology and Medical Biotechnologies;
[3]Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Summary. The study evaluates the clinical significance of determination of HPV E6/E7 oncogenesis expression in pregnant patients as a marker of malignant transformation in order to predict the vertical transmission of the infection from mother to child. It was found that the expression of E6/E7 oncogenesis is frequently detected in cervical dysplasia of moderate and severe degree, in a high viral load of HPV, and it has a low predictive value in vertical transmission of papillomaviruses.

Keywords: HPV, E6/E7 expression, pregnancy.

ПОДГОТОВКА К РОДАМ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ПАТОЛОГИЧЕСКИМ ТЕЧЕНИЕМ ПРЕЛИМИНАРНОГО ПЕРИОДА ПРИ АКУШЕРСКОЙ И ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ

Курлович И.В.[1], Белуга М.В.[1], Демидова Р.Н.[1], Римашевский В.В.[2]

[1]Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»;
[2]Белорусская медицинская академиия последипломного образования, Минск, Беларусь

Резюме. С целью оказания дифференцированной психологической и психотерапевтической помощи беременным женщинам с патологическим течением прелиминарного периода на основе комплексной диагностики психоэмоционального состояния проведено обследование 107 пациенток. Разработка и внедрение в практику метода подготовки к родам беременных женщин с патологическим течением прелиминарного периода при наличии и отсутствии акушерской и экстрагенитальной патологии с использованием новых технологий психотерапевтической и медикаментозной (включая применение региональных методов анальгезии у беременных женщин) коррекции позволяет снизить ча-

стоту оперативных родоразрешений и улучшает исходы беременности и родов для матери и плода, что в свою очередь будет способствовать решению демографических проблем.

Ключевые слова: патологический прелиминарный период, психоэмоциональное состояние беременных женщин.

Введение. Период беременности считается временем повышенного риска развития психоэмоциональных расстройств. Осложнения во время беременности и родов встречаются в 6 раз чаще у женщин с психоэмоциональными расстройствами, чем в общей популяции. Патологический прелиминарный период является одним из видов аномалии родовой деятельности. Частота патологического прелиминарного периода, по данным научной литературы, составляет от 15 до 35% [1, 2, 3]. Одной из причин патологического течения прелиминарного периода является нервный стресс. У беременных с патологическим прелиминарным периодом вдвое чаще отмечаются отрицательные переживания и состояние тревоги по сравнению с беременными с физиологическим прелиминарным периодом. Клинически выраженный длительно текущий прелиминарный период достаточно часто нарушает суточный ритм сна и бодрствования женщины (у 60% беременных прелиминарные схватки начинаются в ночное время), что приводит к утомлению беременной [4]. Основные симптомы — спастические, болезненные и беспорядочные сокращения матки, отсутствие структурных изменений со стороны шейки матки. Продолжительность патологического прелиминарного периода может составлять от 1 до 10 суток и более. Многими исследователями отмечается, что усталость и расстройства сна в поздние сроки беременности приводят к развитию осложнений в родах и увеличению их продолжительности [5].

Роды, начавшиеся после клинически выраженного патологического прелиминарного периода, значительно чаще осложняются несвоевременным излитием околоплодных вод (13,4%), родовым травматизмом матери (40,1%), кровотечениями (4,9%). При этом количество родоразрешений путем кесарева сечения возрастает до 41%, поэтому подготовка к родам беременных с патологическим прелиминарным периодом при наличии и отсутствии акушерской и экстрагенитальной патологии является резервом снижения оперативных родоразрешений. Осложнения послеродового периода у этих женщин встречаются в 1,5 раза чаще, чем при нормальном течении прелиминарного периода [6].

Таким образом, не вызывает сомнения тот факт, что патологический прелиминарный период требует всестороннего сопровождения беременной, в том числе с привлечением психотерапевтов, так как те клинические проявления, которые сопровождают данный период (нарушения сна, гипертонус матки, повышенная тревожность), могут свидетельствовать о наличии психологических проблем, требующих своевременной диагностики и применения психотерапевтической коррекции.

Цель исследования: разработать и внедрить в практику метод подготовки к родам беременных с патологическим течением прелиминарного периода при

наличии и отсутствии акушерской и экстрагенитальной патологии с использованием новых технологий психотерапевтической и медикаментозной коррекции, позволяющий снизить частоту оперативных родоразрешений.

Материал и методы исследования. В основную группу были включены беременные в сроках гестации более 37 недель при патологическом течении прелиминарного периода (n=77), в контрольную группу — здоровые беременные женщины с предвестниками родов (n=30). Основная группа была разделена на 2 подгруппы: 1 подгруппа — беременные с экстрагенитальной и акушерской патологией с патологическим течением прелиминарного периода (n=65) и 2 подгруппа — пациентки с патологическим течением прелиминарного периода, не имеющие экстрагенитальной патологии (n=12).

Средний возраст беременных основной группы составил 26,5 ± 4,26 года, групп сравнения — 26,5 ± 4,46, 26,9±3,09 соответственно и контрольной — 26,7±3,29. Группы были однородны по возрастному составу, $p>0,05$.

В работе использовали общие клинические и специальные — акушерские — методы исследования.

Для диагностики спектра психических расстройств у беременных проводилось клиническое интервью, основанное на критериях МКБ-10. Женщины заполняли анкету, которая включала в себя структурированное интервью, шкалу тревоги Шихана, шкалу депрессии Бека, вопросник на адаптацию к беременности, тест-опросник удовлетворенности браком. Беременные основной и контрольной групп заполняли шкалы впервые на консультации врача-психотерапевта, второй раз — после проведения психотерапевтической коррекции перед родами, третий — на 2–3 сутки после родов. При подготовке к родоразрешению с целью выбора метода анальгезии проводилось анкетирование по шкалам чувствительности боли.

Анализ полученных результатов выполнялся при помощи компьютерного пакета программ STATISTICA (версия 6,0) и стандартного приложения Microsoft Office Excel (2007).

Результаты исследования и обсуждение. Уровень тревоги и депрессии в зависимости от социально-демографического статуса пациенток представлен в таблице 1.

При проведении анализа уровня депрессии и уровня тревоги в зависимости от социально-демографического статуса пациенток (зависимость от возраста пациенток, семейного положения, уровня образования, планирования и очередности беременности, очередности родов) в основной и контрольной группе значимых отличий выявлено не было ($p>0,05$). Акушерская патология во время беременности значимо чаще развивалась у пациенток 1 подгруппы в сравнении с контрольной группой ($\chi^2=4,7$, $p<0,05$).

Среднее значение адаптации к беременности у женщин по тест-опроснику в основной группе было 41,5±2,54 балла, в 1-й подгруппе — 41,5±2,44, во 2-й подгруппе — 41,6±3,25, в контрольной группе — 41,7±3,74, значимых отличий между группами и в подгруппах выявлено не было ($p>0,05$).

Таблица 1 — Уровень тревоги и депрессии в зависимости от социально-демографического статуса пациенток

Критерий	Основная группа (n=77)	Подгруппа 1 (n=65)	Подгруппа 2 (n=12)	Контрольная группа (n=30)	Среднее значение уровня депрессии по шкале Бека (баллы)	Среднее значение уровня тревоги по шкале Шихана (баллы)
Образование:						
- среднее и среднее специальное	39(50,6%)	31(47,7%)	8(66,7%)	16(53,3%)	17,3±1,48	23,3±4,08
- высшее и незаконченное высшее	38(49,4%)	34(52,3%)	4(33,3%)	14(46,7%)	16,5±0,94	23,4±3,74
Семейное положение:						
- замужем	60(77,9%)	50(76,9%)	10(83,4%)	22(73,4%)	16,0±5,24	25,0±9,97
- не замужем	17(22,1%)	15(23,1%)	2(16,6%)	8(26,6%)	16,5±0,68	23,3±2,11
планирование беременности:						
- не планированная	33(43,9%)	25(39,5%)	8(66,7%)	21(70,0%)	17,8±1,92	19,0±1,75
- планированная	44(57,1%)	40(61,5%)	4(33,3%)	9 (30,0%)	16,4±0,68	23,7±2,02
Паритет беременности:						
- первая	42(54,5%)	35(53,8%)	7(58,3%)	10(33,3%)	16,5±0,93	22,8±2,95
- вторая и более	35(45,5%)	30(46,2%)	5(41,7%)	20(66,7%)	16,7±1,38	23,4±3,92
Паритет родов:						
- первые	57(74,1%)	48(73,8%)	9(75,0%)	19(63,3%)	16,5±0,86	23,1±2,44
- вторые и более	20(25,9%)	17(26,2%)	3(25,0%)	11(37,7%)	16,8±1,18	23,3±5,09
Акушерская патология во время беременности:		*				
- да	39(50,6%)	35(53,8%)	4(33,3%)	9 (30,0%)	16,5±1,01	24,3±2,46
- нет	38(49,4%)	30(46,2%)	8(66,7%)	21(70,0%)	16,5±0,91	22,3±3,34

* Статистически значимое различие по сравнению с контрольной группой ($p<0,05$).

Распределение беременных женщин по степени тяжести тревоги в группах и подгруппах по результатам шкалы тревоги Шихана представлено в таблице 2.

Таблица 2 — Распределение групп беременных женщин по степени тяжести тревоги по результатам шкалы тревоги Шихана

Результаты, баллы	Основная группа (n=77)		Подгруппа 1 (n=65)		Подгруппа 2 (n=12)		Контрольная группа (n=30)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
0–19	18	23,4*	15	23,1*	3	25,0*	25	83,3
20–29	39	50,6*	34	52,3*	5	41,7*	5	16,7
30 и более	20	26,0*	16	24,6*	4	33,3*	—	—

* Статистически значимое различие по сравнению с контрольной группой ($p<0,05$).

Среднее значение по шкале тревоги Шихана в основной группе составило 23,4±2,05 балла, в подгруппе 1 — 25,8±2,65, в подгруппе 2 — 21,3±2,08, что соответствует среднему уровню тревоги. В контрольной группе среднее значение по шкале тревоги Шихана было равно 13,8±1,76 балла, что соответствует отсутствию тревоги, и достоверно ниже, чем в основной группе ($p<0,05$).

Беременных женщин, набравших 0–19 баллов, что соответствовало отсутствию тревоги, в основной группе было 18 (23,4%), в контрольной группе — 25 (83,3%). Пациенток с патологическим течением прелиминарного периода, результат которых по шкале тревоги Шихана был равен 20–29 баллов — средний уровень тревоги — было 39 (50,6%), в группе контроля — 5 (16,7%). Беременных с результатом 30 баллов и более — высокий уровень тревоги — 20 (26,0%) в основной группе и 0 (0%) в контроле. Достоверно чаще тревога по шкале Шихана встречалась в подгруппах 1 и 2 и основной группе, чем в контрольной группе ($\chi^2=36,31$, $p<0,05$). Целью лечения явилось достижение уровня тревоги ниже 20 баллов.

Распределение беременных женщин по степени тяжести депрессии по результатам шкалы депрессии Бека представлено в таблице 3.

Таблица 3 — Распределение беременных по степени тяжести депрессии по результатам шкалы депрессии Бека

Результаты, баллы	Основная группа (n=77)		Подгруппа 1 (n=65)		Подгруппа 2 (n=12)		Контрольная группа (n=30)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
0–9	8	10,4*	6	9,3*	2	16,7*	25	88,1
10–15	27	35,1*	22	33,8*	5	41,7*	2	4,8
16–19	38	49,3*	34	52,3*	4	33,3*	3	7,1
20 и более	4	5,2*	3	4,6*	1	8,3*	—	—

* Статистически значимое различие по сравнению с контрольной группой ($p<0,05$).

Беременных женщин, набравших 0–9 баллов, что соответствовало отсутствию депрессии, в основной группе было 8 (10,4%), в контрольной — 25 (88,1%). Пациенток, результат которых по шкале депрессии Бека был равен 10–15 баллов — легкая депрессия, — было 27 (35,1%) в группе патологического прелиминарного периода, 2 (4,8%) — в группе контроля. Женщин с результатом 16–19 баллов — умеренная депрессия — в основной группе было 38 (49,3%) и 3 (7,1%) в контрольной группе. Тяжелая депрессия — 20 баллов и более по результатам шкалы депрессии Бека — была у 4 (5,2%) беременных основной группы и 0 (0%) в контрольной группе. Значительно чаще депрессия по шкале Бека встречалась в основной группе, чем в контроле ($\chi^2=85,45$, $p<0,05$). Целью лечения явилось достижение уровня депрессии ниже 10 баллов.

Среднее значение удовлетворенности браком у беременных по тест-опроснику в основной группе и подгруппах 1 и 2 значимо не различалось при сравнении с контрольной группой — 30,9±1,27, 31,4±1,71, 29,1±1,64 и 29,9±1,54 балла соответственно ($p>0,05$).

По результатам статистического анализа установлена отрицательная корреляционная связь между уровнем тревоги и удовлетворенностью браком в ОГ (r=–0,476, p<0,05), что указывает на наличие обратной взаимосвязи между данными параметрами.

Для определения влияния удовлетворенности браком на уровень тревоги применили метод простой линейной регрессии. Установлено наличие влияния удовлетворенности браком на уровень тревоги у беременных с патологическим прелиминарным периодом (B=0,34; F=9,01; df=1; p<0,05).

По результатам клинического интервью, в основной группе беременных женщин в сравнении с контрольной группой значимо чаще встречались такие состояния как: ощущение волнения (χ^2=19,41, p<0,05), трудности сосредоточения (χ^2=9,1, p<0,05), снижение уверенности в себе (χ^2=19,29, p<0,05), суетливость (χ^2=9,16, p<0,05), головные боли (χ^2=22,8, p<0,05), дрожь (χ^2=22,8, p<0,05), отсутствие возможности расслабиться (χ^2=13,71, p<0,05), потливость (χ^2=6,42, p<0,05), тахикардия и головокружение (χ^2=4,7, p<0,05 — тахикардия, χ^2=6,04, p<0,05 — головокружение), повышенная утомляемость и сниженная активность (χ^2=15,41, p<0,05 — повышенная утомляемость, χ^2=37,6, p<0,05 — пониженная активность), сниженное настроение (χ^2=21,83, p<0,05), утрата интересов и удовольствия (χ^2=20,7, p<0,05).

По совокупности результатов клинического интервью, оценки по шкале тревоги Шихана и шкале депрессии Бека было диагностировано генерализованное тревожное расстройство у 19 (24,7%) беременных основной группы и у 1 (3,3%) — в контрольной группе ($\chi^2_{\text{основная группа — контрольная}}$=5,1; p<0,05). Смешанное тревожное и депрессивное расстройство зарегистрировано у 23 (29,8%) беременных основной группы и у 1 (3,3%) — в контрольной группе ($\chi^2_{\text{основная группа — контрольная}}$=6,5; p<0,05).

Аномалии родовой деятельности в родах отмечены у 31 (40,2%) пациентки основной группы и у 12 (39,6%) рожениц контрольной группы.

У беременных основной группы продолжительность родов составила 398,3±129,69 мин, контрольной группы — 354,7±105,49 мин (p<0,001). Продолжительность первого периода родов у женщин основной группы также была больше, чем у женщин контрольной группы и составляла 351,3±130,69 и 322,8±105,85 мин соответственно и имела значимое отличие (p<0,001).

Родоразрешены путем кесарева сечения 15 (20,0%) беременных основной и 4 (13,0%) — контрольной группы. Существенных отличий по частоте оперативного родоразрешения в сравниваемых группах не выявлено (χ^2=0,2, p>0,05). Достоверно чаще родоразрешение путем кесарева сечения проводилось в подгруппе 1 по сравнению с подгруппой 2 и контрольной группой ($\chi^2_{(\text{подгруппа 1, подгруппа 2})}$=4,5, p<0,05, $\chi^2_{(\text{подгруппа 1, контроль})}$=4,5, p<0,05). Между подгруппой 2 и контрольной группой значительных различий не зарегистрировано ($\chi^2_{(\text{подгруппа 2, контроль})}$=0,37, p>0,05).

Родоразрешение через естественные родовые пути проведено у 62 (80,0%) основной группы, у 26 (87,0%) женщин контрольной группы.

Заключение. Таким образом, психоэмоциональное состояние пациенток основной группы достоверно отличалось от такового у пациенток контрольной

группы более высокими уровнями тревоги по шкале Шихана и депрессии по шкале Бека, а также наличием значимой обратной корреляционной взаимосвязи уровня тревоги и удовлетворенности браком. Результаты оценки удовлетворенности браком, по данным опроса, а также корреляционного и регрессионного анализа взаимосвязи между удовлетворенностью браком и уровнем тревоги до родов указывают на значительное влияние этого фактора на изменение психического состояния в виде тревоги у беременных в прелиминарном периоде. Уровень депрессии и тревоги не зависит от социально-демографического статуса пациенток.

Тревожное и депрессивное состояние оказывает влияние на течение беременности и родов. Акушерская патология во время беременности чаще развилась у пациенток с патологическим прелиминарным периодом при наличии экстрагенитальной патологии по сравнению с контрольной группой.

Полученные результаты указывают на необходимость своевременной диагностики психоэмоциональных нарушений у беременных женщин с патологическим течением прелиминарного периода с использованием вышеперечисленных методик и необходимость применения методов психотерапевтической коррекции.

Литература

1. Савицкий, А.Г. Патологический прелиминарный период / Г.А. Савицкий // Журн. акушерства и женских болезней. — 2003. — Т. 52, № 2. — С. 139–144.

2. Абрамченко, В.В. Психосоматическое акушерство / В.В. Абрамченко. — СПб. : Сотис, 2001. — 320 с.

3. Психосоматические аспекты беременности / А.А. Северный [и др.] // Соц. и клинич. психиатрия. — 1995. — № 4. — С. 17–22.

4. Раскуратов, Ю.В. Аномалии родовой деятельности (особенности патогенеза, клиники и терапии в зависимости от характера прелиминарного периода) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.01 / Ю.В. Раскуратов ; Твер. мед. акад. — СПб., 1995. — 32 с.

5. Комплексный метод диагностики и коррекции нарушений психоэмоционального состояния у беременных женщин при патологическом течении прелиминарного периода : инструкция по применению № 030-0411 : утв. МЗ Респ. Беларусь, 19 мая 2011 г. / разраб.: ГУО «БелМАПО» ; И.А. Байкова, А.В. Ходжаев. — Минск, 2011. — 25 с.

6. Ремнева, О.В. Современный подход к патогенезу, диагностике, профилактике и лечению патологического прелиминарного периода : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / О.В. Ремнева ; Алт. гос. мед. ун-т. — Барнаул, 1996. — 16 с.

Поступила 22.10.2012

PREPARATION FOR CHILDBIRTH OF PREGNANT WOMEN WITH PATHOLOGICAL COURSE OF PRELIMINARY PERIOD IN OBSTETRIC AND EXTRAGENITAL PATHOLOGY

Kurlovich I.V.[1], Beluga M.V.[1], Demidova R.N.[1], Rimashevskij V.V.[2]

[1]Republican Scientific Practical Centre «Mother and Child»;
[2]Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

Summary. In order to provide a differentiated psychological and psychiatric help to pregnant women with abnormal course of preliminary period on the basis

of comprehensive diagnosis of mental and emotional states there were examined 107 patients. The developed method of psychotherapeutic correction of abnormal preliminary period reduces the incidence of operative delivery and improves the outcomes of pregnancy and childbirth for mother and fetus, which will contribute to the solution of demographic problems.

Keywords: pathological preliminary period, psycho-emotional state of pregnant women.

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БЕРЕМЕННЫХ С НАРУШЕНИЕМ ОБМЕНА БИОГЕННЫХ АМИНОВ В I ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Кухарчик Ю.В., Гутикова Л.В., Белуга В.Б.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Резюме. В статье представлены показатели агрегации тромбоцитов у женщин с угрозой самопроизвольного выкидыша, первым эпизодом невынашивания беременности и физиологическим течением беременности. Степень агрегации тромбоцитов при использовании в качестве индуктора адреналина не имела достоверных различий между группами обследованных пациенток. Однако нами отмечено у этих женщин нарушение обмена биогенных аминов, которое характеризовалось достоверным снижением концентрации между контрольной и основной группами. Таким образом, нарушение обмена биогенных аминов можно рассматривать как отдельное патогенетическое звено в развитии невынашивания беременности ранних сроков у женщин с отсутствием нарушений в системе гемостаза.

Ключевые слова: невынашивание беременности, агрегация тромбоцитов, серотонин, триптофан.

Введение. Одной из важнейших проблем современного акушерства и гинекологии является невынашивание беременности (НБ). В последние годы частота НБ, по данным Всемирной организации здравоохранения, несмотря на многочисленные и эффективные методы диагностики и лечения, разработанные на протяжении нескольких лет, составляет 20% от всех желанных беременностей (15% — самопроизвольные выкидыши и 5% — преждевременные роды) и не имеет тенденции к снижению [1–3]. Спорадическое прерывание беременности в малых сроках многими исследователями рассматривается как проявление естественного отбора с высокой частотой (до 60%) аномального кариотипа эмбриона. Привычная потеря беременности (бездетный брак) наблюдается у 3–5% супружеских пар. При привычной потере беременности частота аномального кариотипа эмбриона намного ниже, чем при спорадическом невынашивании. После двух самопроизвольных выкидышей частота прерывания последующей беременности составляет уже 20–25%, после трех — 30–45% [3–5].

За последние годы не прослеживается тенденция к снижению процента НБ, что, возможно, связано с существованием множества различных факторов, обусловливающих развитие данной патологии: иммунологических, генетиче-

ских, эндокринных, инфекционных, тромбофилических, пороков развития матки, миомы матки, аденомиоза и др. В клинической практике у 45–50% женщин установить истинную причину самопроизвольного прерывания беременности не удается. Эти пациентки составляют особую группу «необъяснимого» НБ. Так как НБ является многофакторным заболеванием, при котором у большинства пациенток имеет место сочетание нескольких причин, то и обследование их должно быть комплексным и включать в себя все необходимые современные клинические, инструментальные и лабораторные методы [2, 4].

Несмотря на широкомасштабные исследования, направленные на изучение причин нарушения репродуктивной функции человека и разработку методов, восстанавливающих фертильность, единая система, включающая многообразие этиологических моментов, отсутствует. Поэтому актуальным является поиск новых звеньев, раскрывающих патогенез НБ с позиций обменных нарушений. В частности, нами установлена роль биогенных аминов в регуляции функции тромбоцитов при НБ.

Известно, что тромбоциты содержат значительные количества серотонина и обладают способностью захватывать и накапливать из плазмы крови этот медиатор, который повышает склонность тромбоцитов к агрегации [3, 5, 6]. Возникающая при этом тромбоцитарная дисфункция потенцирует вазоконстрикцию, нарушение реологических и коагуляционных свойств крови с развитием тканевой гипоксии. Кроме того, серотонин наряду с дофамином играет важную роль в механизмах гипоталамической регуляции гормональной функции гипофиза, контролируя секрецию гормонов его передней доли, а также осуществляет паракриннную регуляцию сократимости матки и сосудистого тонуса. Следовательно, есть основание предположить, что дисфункция тромбоцитов в сочетании с дестабилизацией механизмов гормональной защиты могут лежать в основе ранних гестационных потерь.

Поэтому с практической точки зрения выяснение причин привычной потери беременности на основе оценки функции тромбоцитов, изучение обмена серотонина и его предшественника триптофана является чрезвычайно важным.

Целью исследования явилось изучение процессов агрегации тромбоцитов с последующей оценкой особенностей обмена триптофана и серотонина в плазме богатой тромбоцитами (platelet rich plasma) у женщин с невынашиванием беременности ранних сроков.

Материалы и методы исследования. На основании информированного согласия было обследовано 90 пациенток. Контрольную группу составили 30 женщин с физиологическим течением беременности, состоящих на учете по беременности в женской консультации № 2 г. Гродно. Основную группу составили 60 пациенток, среди которых 30 беременных с признаками угрозы самопроизвольного прерывания беременности и 30 пациенток с первым эпизодом невынашивания беременности (т.е. женщины, у которых впервые произошло прерывание беременности по типу неразвивающейся беременности, аборта в ходу, полного или неполного выкидыша), находящихся на стационарном лече-

нии в гинекологическом отделении учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи г. Гродно». Всем находящимся под наблюдением женщинам проводилось полное клинико-лабораторное обследование, включающее сбор анамнестических данных, общий осмотр, специальное гинекологическое исследование, определение основных биохимических показателей крови, общий анализ крови, коагулограмму, общий анализ мочи, определение группы крови, резус-принадлежности, RW, бактериоскопическое и бактериологическое исследование содержимого влагалища и цервикального канала. Ультразвуковое исследование внутренних половых органов проводили с целью определения наличия эмбриона и сердцебиения на ранних сроках, соответствия размеров матки гестационному сроку, характера имплантации, наличия патологических образований в шейке, теле матки и ее придатках. Методом ион-парной высокоэффективной жидкостной хроматографии с детектированием по природной флюоресценции с помощью хроматографической системы Agilent 1200 определяли концентрации триптофана и серотонина в плазме крови. Прием и обработку данных осуществляли с помощью программы Agilent ChemStation A10.01.

Для исследования агрегационной способности тромбоцитов кровь брали из вены утром натощак при ее свободном истечении из иглы, собирая в пластмассовые пробирки с 3,8% раствором цитрата натрия (соотношение объема крови и цитрата составляло 9:1). Обязательно контролировалось отсутствие в течение месяца приема препаратов, влияющих на агрегацию тромбоцитов.

Агрегацию тромбоцитов исследовали с применением компьютеризированного анализатора агрегации тромбоцитов АР 2110 научно-производственного центра «Солар» (Минск, Беларусь). В качестве индуктора агрегации использовали адреналин [1, 7].

Критериями включения в исследование явились срок беременности до 12 недель. В исследование включались только женщины с одноплодной беременностью.

Критерии исключения из исследования были следующими: хронические заболевания, например, гипертоническая болезнь, диабет, почечная или сердечная патология, аномалии развития репродуктивной системы женщины, наличие генетических и анатомических дефектов плода.

Результаты исследования обработаны на персональном компьютере с использованием стандартных компьютерных программ. При проведении статистической обработки данных использовали однофакторный дисперсионный анализ с выявлением межгрупповых различий по критерию Фишера. Различия между группами по частоте изучаемых показателей присутствуют при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение. По нашим данным, возраст обследуемых пациенток варьировал от 16 до 42 лет (средний возраст 26,5±5,6 года), 87,8% пациенток основной группы и 83,3% — контрольной группы относились к возрастной категории 21–34 года, что позволило считать беременных обеих групп сопоставимыми по возрастному составу. В то же время необходимо отметить, что среди обследованных пациенток основной группы только 42,0% имели бла-

гоприятный для рождения возраст (от 21 до 30 лет), тогда как в контрольной группе эта цифра соответствовала 53,3% наблюдений. При ретроспективном анализе нами отмечено, что у пациенток с невынашиванием беременности чаще, чем в контрольной группе, встречались перенесенные инфекционные заболевания, частота которых в основной группе составила 55% и в контрольной — 26,7%. Частота встречаемости различной соматической патологии в группе с невынашиванием беременности была достоверно ($p<0,05$) выше, чем у здоровых беременных. Относительно наличия экстрагенитальной патологии, в основной группе отмечена высокая частота заболеваний желудочно-кишечного тракта — 86,7% наблюдений, хронического тонзиллита — 61,67%, заболевания щитовидной железы — в 31,67%. У 41,67% пациенток основной группы выявлено сочетание нескольких экстрагенитальных заболеваний.

При изучении исходов предыдущих беременностей отмечено, что в основной и контрольной группе своевременными родами закончились 31,67 и 46,67% соответственно. У пациенток основной группы по сравнению с группой контроля обращает на себя внимание высокий процент привычного невынашивания и недонашивания беременности. Так, в основной группе 28,33% беременностей закончились самопроизвольным выкидышем в 1 триместре, неразвивающейся беременностью — 13,33%, преждевременными родами — 10,0%. В группе контроля преждевременные роды наблюдались лишь у 6,7% женщин, самопроизвольные выкидыши отмечены только у 6,7%, что касается неразвивающейся беременности, данное осложнение у пациенток не отмечалось. Все пациентки, участвовавшие в обследовании, до наступления данной беременности ранее наблюдались и лечились по поводу различных гинекологических заболеваний. Однако наличие хронических воспалительных заболеваний половых органов в основной группе было достоверно выше, чем в контрольной ($p<0,05$).

Известно, что одним из факторов, приводящих к НБ, являются аутоиммунные нарушения. Основным тестом при выявлении этих нарушений является исследование гемостазиограммы. По данным Сидельниковой В.М., для практической работы достаточно информативно исследование таких параметров, как тромбоэластограмма, агрегация тромбоцитов и определение маркеров хронического ДВС [2]. В нашей работе мы проводили исследование агрегации тромбоцитов для оценки первичного звена гемостаза. Нами не выявлено достоверных изменений агрегационной способности тромбоцитов между группами сравнения. Так, процент агрегации в контрольной группе составил 52,0±11,5%, в основной группе — 42,2±13,97%, что соответствовало нормальным значениям, составляющим для второй фазы менструального цикла, I и II триместров беременности при использовании в качестве индуктора адреналина 45–75% [8]. Полученные данные позволили исключить аутоиммунные причины НБ у обследуемых нами женщин.

При исследовании обмена биогенных аминов, а именно серотонина и его предшественника триптофана, нами выявлены достоверные различия между исследуемыми группами пациенток ($p<0,05$). Мы обнаружили, что при угрозе самопроизвольного выкидыша и при невынашивании беременности отмечается

снижение показателей метаболизма триптофана в плазме крови по сравнению с группой контроля. Вместе с этим при сопоставлении изучаемых показателей с клинической картиной патологии мы выявили, что низкие концентрации триптофана и серотонина в плазме крови сопровождаются клиническими симптомами угрозы самопроизвольного прерывания беременности. Уровень триптофана и серотонина в контрольной группе составил 0,051±0,001 и 1,461±0,080 нмоль/л соответственно. Концентрации изучаемых веществ у пациенток с первым эпизодом невынашивания беременности в сравнении с женщинами контрольной группы были ниже в 1,1 раза для триптофана и в 2,2 раза для серотонина. Что касается пациенток, находящихся на стационарном лечении по поводу угрожающего самопроизвольного выкидыша, то уровень триптофана и серотонина в плазме крови составил 0,043±0,002 и 0,794±0,092 нмоль/л соответственно.

Таким образом, концентрация серотонина ниже 1,381 нмоль/л и триптофана ниже 0,050 нмоль/л, согласно результатам проведенных нами исследований, соотносится с клиническими проявлениями угрожающего или начавшегося самопроизвольного выкидыша (тянущие боли внизу живота и в области поясницы, наличие кровянистых выделений из половых путей) и наличием прерывания беременности по типу неразвивающейся беременности, аборта в ходу, неполного или полного выкидыша.

На основании проведенного исследования нами разработаны и впервые предложены новые диагностические критерии, основанные на определении концентрации триптофана и серотонина в плазме крови беременных, что дает возможность оптимизировать раннее выявление угрозы самопроизвольного прерывания беременности в I триместре (инструкция по применению № 055-0412, утвержденная МЗ РБ 08.06.2012 «Метод прогнозирования прерывания беременности в I триместре») [9, 10].

Выводы. Изменения концентрации биогенных аминов можно рассматривать как отдельное патогенетическое звено в развитии НБ ранних сроков у женщин с отсутствием нарушений в системе гемостаза, что обеспечит раннюю диагностику прерывания беременности ранних сроков до появления клинической картины этой патологии и позволит своевременно сформировать группы риска, провести корригирующую терапию и предотвратить развитие угрозы прерывания беременности в I триместре.

Литература

1. Самаль, С.Н. Агрегация тромбоцитов: методы изучения и механизмы / С.Н. Самаль, Н.Ф. Черенкевич. — Минск : Выш. шк., 1990. — 104 с.

2. Сидельникова, В.М. Привычная потеря беременности / В.М. Сидельникова. — М. : Триада-Х, 2005. — 304 с.

3. A prospective study of early pregnancy loss in humans / V.J. Vitzthum [et al.] // Fertil. Steril. — 2006. — Vol. 86. № 2. — P. 373–379.

4. Радзинский, В.Е. Неразвивающаяся беременность / В.Е. Радзинский, В.И. Димитрова, И.Ю. Майскова. — М. : ГЕОТАР-Медиа, 2009. — 200 с.

5. Brenner, B. Thrombophilia and pregnancy loss / B. Brenner // Thromb. Res. — 2002. — Vol. 108, № 4. — P. 197–202.

6. Ижедерова, И.Р. Содержание биогенных аминов в структурах плаценты в норме и при антифосфолипидном синдроме / И.Р. Ижедерова, Н.Н. Голубцова, Т.Н. Охотина // Морфология. — 2007. — Т. 132, № 6. — С. 57–60.

7. Зубовская, Е.Т. Метод исследования системы гемостаза : учеб.-метод. пособие / Е.Т. Зубовская, С.Г. Светлицкая. — Минск : БелМАПО, 2004. — 103 с.

8. Клиническая интерпритация данных коагулограммы : учеб.-метод. пособие / под ред. А.Б. Бакирова [и др.]. — Уфа : УФНИИ и ЭКЧ, 2002. — 37 с.

9. Метод прогнозирования прерывания беременности в I триместре : инструкция по применению № 055-0412 : утв. МЗ Респ.Беларусь 08.06.2012 / УО «Гродн. гос. мед. ун-т» ; сост. Л.В. Гутикова, Ю.В. Кухарчик, Т.Ю. Егорова. — Гродно, 2012. — 7 с.

10. Уведомление о положительном результате предварительной экспертизы по заявке № 20120200 на выдачу патента на изобретение.

Поступила 22.11.2012

HEMOSTASIS IN PREGNANT WOMEN WITH METABOLIC DISORDERS OF BIOGENIC AMINES IN THE I TRIMESTER OF PREGNANCY

Kukharchik Y.V., Gutikova L.V., Beluga V.B.

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Summary. The article presents the platelet aggregation in women with threatened miscarriage, the first episode of miscarriage and physiological pregnancy. The extent of platelet aggregation when used as inducer of adrenaline had no significant differences in the groups of patients. However, we noted that women with metabolism of biogenic amines were characterized by significant decrease of concentration in the control and the main groups. The metabolism of biogenic amines can be considered as a separate pathogenic mechanism in the development of early pregnancy loss in women with lack of hemostatic disorders.

Keywords: miscarriage, platelet aggregation, serotonin, tryptophan.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ НЕПРЯМЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Латникова Е.А.[1], Курлович И.В.[1], Ткачев А.В.[2], Зубовская Е.Т.[1], Демидова Р.Н.[1]

[1]Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»; [2]Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Резюме. В ГУ РНПЦ «Мать и дитя» обследованы, пролечены и родоразрешены 9 женщин с протезированными клапанами сердца и 1 пациентка с массивной тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА), которым во время беременности назначались непрямые антикоагулянты (варфарин). Разработанный метод подготовки к родоразрешению женщин, длительно получавших терапию

непрямыми антикоагулянтами во время беременности, позволяет пересмотреть существующие показания для прерывания беременности при тяжелой экстрагенитальной патологии и способствует вынашиванию беременности до срока жизнеспособного плода.

Ключевые слова: варфарин, протезированные клапаны сердца, беременность.

Введение. Женщинам, имеющим тяжелую экстрагенитальную патологию (ЭП), такую как врожденные и приобретенные пороки сердца, осложненные легочной гипертензией и сердечной недостаточностью, после операций по имплантации искусственных клапанов, с тромбоэмболическими осложнениями (ТЭО) до и во время беременности, онкологическими заболеваниями, системными заболеваниями соединительной ткани, тяжелыми формами антифосфолипидного синдрома (АФЛС), беременность противопоказана по медицинским показаниям [1]. Но некоторые из них отказываются от прерывания беременности, и акушеры-гинекологи вынуждены пролонгировать ее на фоне медикаментозной терапии, включая антикоагулянтную. С этой целью назначаются прямые низкомолекулярные (НМГ) и нефракционированные гепарины (НФГ), а также непрямые антикоагулянты (варфарин) [2]. Варфарин — антикоагулянт непрямого действия — подавляет витамин К-зависимый синтез биологически активных форм Са-зависимых факторов свертывания крови II, VII, IX, X, а также белки С, S и Z в печени, действует на другие белки, участвующие в свертывании крови, — остеокальцин. Оптимальное антикоагулянтное действие наступает на 3–5 день приема, прекращается действие через 3–5 дней после отмены [3]. В I триместре беременности непрямые антикоагулянты абсолютно противопоказаны, так как способны вызывать точечные хондродисплазии, гипоплазию хрящей носа и нарушение структуры костей у плода. В поздние сроки беременности (после 34 недель) их прием сопровождается высоким риском внутричерепного кровоизлияния у плода. Учитывая высокий риск тромботических и тромбоэмболических осложнений у беременных с АФЛС при активации аутоиммунного процесса, при наличии внутрисердечных искусственных протезов, а также при сочетании АФЛС с наследственными тромбофилиями допустим переход на прием антикоагулянтов с непрямым механизмом действия во II и III триместрах (с 13 до 34 недель) беременности [4–6].

Тактика родоразрешения женщин, получающих непрямые антикоагулянты во время беременности, с учетом степени риска возникновения осложнений (кровотечение, рождение детей с геморрагическим синдромом, тромбоэмболические осложнения при отмене антикоагулянтной терапии, пороки развития плода) в настоящее время четко не определена. Разработка системы подготовки этих беременных к родоразрешению будет способствовать снижению количества осложнений для матери и плода в период беременности и родов, перинатальной и материнской заболеваемости и смертности.

Цель работы: разработать комплексный метод ведения беременности и подготовки к родоразрешению женщин, получавших терапию непрямыми антикоагулянтами во время беременности.

Материал и методы исследования. Работа выполнялась на базе отделения экстрагенитальной патологии беременности и отделения интенсивной терапии и реанимации ГУ РНПЦ «Мать и дитя».

Проведено углубленное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование 10 пациенток во время беременности, накануне родоразрешения и в послеродовом периоде, получавших непрямые антикоагулянты (варфарин), которые находились на стационарном лечении в ГУ РНПЦ «Мать и дитя». Профилактика ТЭО непрямыми антикоагулянтами проводилась у беременных с искусственными клапанами сердца (9 женщин) и массивной тромбоэмболией легочной артерии (1 пациентка).

Использованы клинические, лабораторные, инструментальные и статистические методы исследования. Исследование гемостаза проводили на автоматическом анализаторе ACL 10000 System производства Instrumentation Laboratory Company (США). Для определения показателей гемостаза – протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, тромбиновое время, содержание фибриногена, международное нормализованное отношение (МНО), активность факторов протромбинового комплекса, D-димеров – использовали стандартные реагенты производства Instrumentation Laboratory Company (США).

Результаты исследования и обсуждение. Пациенткам с протезированными клапанами сердца, начиная с этапа прегравидарной подготовки и в I триместре беременности, назначался дальтепарин в стартовой суточной дозировке 120 МЕ/кг под контролем концентрации D-димеров. Далее дозировка дальтепарина определялась индивидуально для каждой пациентки для обеспечения нормального уровня D-димеров. Начиная со II триместра беременности пациенток переводили на варфарин. Переход на непрямые антикоагулянты у беременных является более продолжительным (от 10 до 14 дней), чем у небеременных (5–7 дней) [4]. За 10–14 дней до предполагаемой отмены дальтепарина назначали варфарин, так как все антикоагулянты с «непрямым» механизмом действия вначале снижают уровень протеинов S и C, что может вызвать тромбозы [4]. Стартовая доза варфарина составляла 5 мг/сут., поддерживающая — 5–7,5 мг/сутки. Беременные принимали варфарин через 2 ч после последнего приема пищи и не менее чем через 2–2,5 ч до очередного приема пищи. Оптимальным является прием в 22^{00} перед сном. Контроль адекватности дозы варфарина осуществляли по МНО, значение которого должно достигать уровня 2,0–3,0. После достижения значений МНО 2,0–3,0 дальтепарин отменяли. Варфарин отменяли за 2–3 недели до родоразрешения и переводили пациенток на подкожное введение НМГ под контролем концентрации D-димеров. В таблице 1 представлена длительность применения непрямых антикоагулянтов во время беременности и суточная дозировка НМГ после отмены варфарина у наших пациенток.

Таблица 1 — Длительность применения непрямых антикоагулянтов во время беременности и суточная дозировка НМГ после отмены варфарина

Пациентка	Протезированные клапаны сердца	Недостаточность кровообращения во время беременности	Длительность применения варфарина во время беременности, недели	Суточная дозировка дальтепарина после отмены варфарина, МЕ
Р.	Аортальный клапан	Н I	с 13 по 34	10 000
Ш.	Митральный клапан	Н I	с 13 по 35	10 000
М.	Аортальный клапан	Н IIА	с 15 по 30	10 000
О.	АК, МК, пластика корня аорты	Н IIА	с 13 по 28	17 500
Н.	Митральный клапан	Н I	с 13 по 37	10 000
Г.	Митральный клапан	Н I	с 13 по 31	10 000
Ф.	Аортальный клапан	Н I	с 28 по 35	10 000
П.	Аортальный клапан	Н I	с 13 по 35	10 000
А.	Митральный клапан	Н I	с 13 по 35	10 000

При подготовке к родоразрешению вечерняя доза дальтепарина не превышала 5000 МЕ за 12 ч до кесарева сечения. Также проводилась трансфузия гепаринизированной свежезамороженной плазмы (СЗП 10 мл/кг + НФГ 1–2 ЕД/мл плазмы) за 3–1 сут до родоразрешения. Трансфузия СЗП проводится дробно дозами, не превышающими 300 мл. При снижении активности антитромбина III (АТ III) менее 80% показано применение концентрата АТ III (Атенатив) 10–30 МЕ/кг внутривенно со скоростью до 300 МЕ/мин.

При оперативном родоразрешении при нормальном уровне D-димеров проводилась трансфузия СЗП 10 мл/кг во время операции. При увеличении концентрации D-димеров до операции проводили трансфузию СЗП 5мл/кг + НФГ 1 ЕД/1 мл СЗП, а во время операции — СЗП 5–10 мл/кг.

Если вынашивание беременности сопровождалось длительной антикоагулянтной терапией (особенно при применении непрямых антикоагулянтов), то методом выбора при родоразрешении женщины является кесарево сечение, так как вероятность геморрагических осложнений у плода (внутрижелудочковые кровоизлияния, гематомы других локализаций) при родоразрешении через естественные родовые пути значительно возрастает [4]. Все женщины с протезированными клапанами сердца были родоразрешены путем кесарева сечения. Методом выбора анестезиологического обеспечения при оперативном родоразрешении у пациенток при длительной антикоагулянтной терапии является региональная анестезия [4].

В случае угрозы кровотечения и (или) необходимости выполнения экстренного хирургического вмешательства пациентке, получающей варфарин, необходимо [4]:

1) прервать лечение непрямым антикоагулянтом;

2) ввести викасол 1% — 1,0 мл внутримышечно;

3) инфузионно: концентрат факторов протромбинового комплекса (октаплекс 30–50 ЕД/кг) или СЗП с целью нормализации показателей гемостаза.

В таблице 2 представлены исходы беременности и родов, объем кровопотери и вид анестезии при родоразрешении у наших пациенток.

Таблица 2 — Исходы беременности и родов, объем кровопотери и вид анестезии при родоразрешении

Пациентка	Срок родов, дни	Масса плода, г	Объем кровопотери при кесаревом сечении, мл	Вид анестезии
Р.	262	3220	500	Спинальная анестезия
Ш.	271	2680	700	Эндотрахеальный наркоз
М.	231	2040	700	Спинальная анестезия
О.	217	1700	400	Спинальная анестезия
Н.	270	3320	700	Спинальная анестезия
Г.	228	1760	600	Спинальная анестезия
Ф.	259	2420	550	Спинальная анестезия
П.	260	2500	450	Спинальная анестезия
А.	273	3600	650	Спинальная анестезия

Осложнений длительной антикоагулянтной терапии у новорожденных не зарегистрировано:

- все показатели коагулограммы при рождении были в пределах нормы;

- по данным нейросонографии, внутрижелудочковых кровоизлияний и других геморрагических проявлений не было зарегистрировано;

- клинические проявления отсутствовали.

В послеродовом периоде родильницам назначался дальтепарин через 6–8 ч после родоразрешения. Переход на антикоагулянты непрямого действия проводился на 5–7 сут после кесарева сечения. Он проходил под «прикрытием» НМГ. Дальтепарин отменяли при достижении значений МНО 2,0–3,0.

В одном случае при массивной ТЭЛА пациентке Х. в срок беременности 130 дней в РНПЦ «Кардиология» была выполнена тромбэктомия из ветвей легочной артерии в условиях искусственного кровообращения [7]. Произведено извлечение свежих и организованных тромбов из ветвей легочной артерии с использованием техники массажа обоих легких. С целью исключения повторной ТЭЛА произведена имплантация кава-фильтра (КФ) в нижнюю полую вену (на 1,5 см ниже почечных вен). После имплантации КФ назначен варфарин в стартовой дозе 5 мг/сут, поддерживающая доза препарата составляла 5–7,5 мг/сут. Варфарин отменили за 2 недели до родоразрешения, перешли на подкожное введение НМГ. При снижении активности АТ III

(<80%) применяли концентрат АТ III 10–30 МЕ/кг внутривенно со скоростью до 300 МЕ/мин. В сроке беременности 245 дней пациентка Х. была родоразрешена путем кесарева сечения. Показанием к операции явилось усугубление хронической внутриматичной гипоксии плода по данным допплерометрии и кардиотокографии.

Заключение. Таким образом, разработанный комплексный метод ведения беременности и подготовки к родоразрешению женщин, длительно получавших терапию непрямыми антикоагулянтами во время беременности, позволяет пересмотреть существующие показания для прерывания беременности при тяжелой экстрагенитальной патологии и способствует вынашиванию беременности до срока жизнеспособного плода.

Литература

1. Пересада, О.А. Репродуктивное здоровье женщин : рук. для врачей / О.А. Пересада. — М. : МИА, 2009. — 680 с.

2. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines / S.M. Bates [et al.] // Chest. — 2008. — Vol. 133, № 6, suppl. — P. 844s–886s.

3. Vitamin K antagonists and pregnancy outcome. A multi-centre prospective study / C. Schaefer [et al.] // Thromb. Haemost. — 2006. — Vol. 95, № 6. — P. 949–957.

4. Метод профилактики геморрагических осложнений у плода и новорожденного при длительной антикоагулянтной терапии во время беременности : инструкция по применению № 049-0412 : утв. МЗ Респ. Беларусь 08.06.2012 / разраб.: Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя» ; О.Н. Харкевич, Е.А. Латникова, О.Я. Свирская. — Минск, 2012.

5. Chan, W.S. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review of the literature / W.S. Chan,S. Anand, J.S. Ginsberg // Arch. Intern. Med. — 2000. — Vol. 160, № 2. — P. 191–196.

6. Vitamin K antagonists or low-molecular-weight heparin for the longterm treatment of symptomatic venous thromboembolism / J.F. van der Heijden [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. — 2002. — № 1. — P. CD002001.

7. Дергачев, А.В. Успешное хирургическое лечение массивной тромбоэмболии легочной артерии у беременной / А.В. Дергачев, В.И. Скорняков, О.Н. Харкевич // Мед. журн. — 2007. — № 1. — С. 113–114.

Поступила 22.10.2012

EXPERIENCE OF INDIRECT ANTICOAGULANTS USAGE IN PREGNANT WOMEN WITH EXTRAGENITAL PATHOLOGY

Latnikova E.A.[1], Kurlovich I.V.[1], Tkachev A.V.[2], Zubovskaya E.T.[1], Demidova R.N.[1]

[1]Republican Scientific Practical Centre «Mother and Child»;
[2] Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

Summary. In the *RSPC* "Mother and Child" there were examined and treated 9 women with prosthetic heart valves, and 1 patient with massive pulmonary embolism who have taken indirect anticoagulants (warfarin) during pregnancy. The developed method of preparation for the delivery of women receiving long-

term therapy with indirect anticoagulants during pregnancy can review the existing statement for termination of pregnancy in severe extragenital pathology.

Keywords: warfarin, prosthetic heart valves, pregnancy.

ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ I ТРИМЕСТРА МНОГОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН ПОСЛЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

Лучко С.А., Чиж Л.В.

Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

Резюме. Изучены гормональные и гемостазиологические параметры I триместра беременности на фоне приема больших доз гормонов. Гормональная поддержка при многоплодии после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) не должна быть длительной, подбираться строго индивидуально, при этом не следует «удваивать» дозы вводимых препаратов. Необходим дифференцированный подход к ведению многоплодной беременности после вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) с учетом основных факторов бесплодия.

Ключевые слова: многоплодная беременность, экстракорпоральное оплодотворение.

Введение. В Беларуси тысячи супружеских пар страдают бесплодием. На современном этапе развития медицины возможности помощи бесплодным парам существенно расширились за счет методов вспомогательных репродуктивных технологий. Классический метод ЭКО и подсадки эмбриона (ПЭ) стал основой для развития целого ряда подходов, которые в настоящее время объединены общим термином — «вспомогательные репродуктивные технологии» (ВРТ) [1]. К ним, помимо классического ЭКО, относятся ЭКО с использованием донорских гамет и эмбрионов, а также ЭКО с применением микроманипуляций, таких как интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида (ИКСИ). Разработка метода ЭКО вывела проблему лечения бесплодия из тупика и позволила добиться наступления беременности у большого числа женщин, ранее обреченных на бездетность [1, 2]. В то же время широкое применение методов ЭКО привело к росту числа многоплодных беременностей. Общеизвестно, что специфика течения многоплодной беременности после ЭКО у пациенток связана с массивной гормонотерапией [1, 2]. Решением данной проблемы может быть оптимизация назначения гормональной терапии, критериев ее оценки, частоты лабораторного контроля и длительности мониторинга у пациенток с многоплодием после ЭКО.

Целью исследования явилось изучение динамики концентрации основных гормонов беременности (эстроген, прогестерон), гормонов щитовидной железы (свободного тироксина, тиреотропного гормона), а также гемостазиологических параметров в течение периода плацентации и установление их про-

гностической роли для исхода многоплодной беременности, наступившей в результате применения ВРТ.

Материал и методы исследования. Проведено клинико-лабораторное обследование 89 женщин, наблюдавшихся в ГУ РНПЦ «Мать и дитя» с 2010 по 2012 гг. Все пациентки были разделены на 3 группы. В 1-ю группу вошли 37 женщин с многоплодной беременностью после применения методов ЭКО. Вторую группу составила 31 пациентка со спонтанно наступившей многоплодной беременностью. Контрольная группа — 21 пациентка со спонтанно наступившей одноплодной беременностью, без существенных отклонений в ее течении, родивших доношенных детей в удовлетворительном состоянии. Средний возраст женщин 1-й группы составил 32,2±4,66 года, 2 группы — 28,2±4,26, контрольной группы — 26,7±4,22. В 1-й группе первичным бесплодием страдали 17 пациенток, вторичным — 10. Длительность бесплодия составила от 2 до 15 лет. Паритет беременностей в основной группе составил 1,9, родов — 1,1; во 2-й группе соответственно 2,5 и 1,5. При анализе репродуктивного анамнеза беременных 1-й группы выявлены следующие факторы бесплодия, при которых показано ЭКО:

- трубно-перитонеальный фактор — у 17 (45,9%) пациенток;
- эндокринный фактор — у 11 (29,7%) пациенток;
- мужской фактор — у 5 (13,6%) пациенток;
- идиопатическое бесплодие — у 4 (10,8%) пациенток.

Необходимо отметить, что у 6 (35,3%) пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия в возрасте 12–14 лет была произведена аппендэктомия, что, по всей видимости, явилось пусковым механизмом бесплодия в дальнейшем. Всем пациенткам с трубно-перитонеальным фактором бесплодия была выполнена лапароскопия, при этом у 8 пациенток дважды (с удалением обеих маточных труб).

Эндокринный фактор бесплодия был определен у 8 (72,7%) пациенток с эндометриозом и миомой матки, при этом 6 пациенткам выполнена лапароскопия, 2 — лапаротомия с энуклеацией миоматозных узлов, синдром поликистозных яичников был диагностирован у 3 (27,2%) пациенток.

У 32 пациенток (86,5%) беременность наступила после применения ЭКО и ПЭ, 5 пациенткам произведено ЭКО и ИКСИ. Беременность наступила после 1 попытки ЭКО у 27 женщин, у 10 после 2 и более, в том числе у 6 после 8 попыток. Наиболее часто проводилась стимуляция суперовуляции по длинному протоколу препаратом Гонал-Ф (Швейцария) с предварительным подавлением гонадотропной функции гипофиза диферелином (Франция). В среднем число переносимых эмбрионов в полость матки у пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия составило 2,6±0,5, с эндокринным — 3,2±0,6. Пациенткам после ЭКО проводилась гормональная терапия по программе, которая изложена в протоколе поддержки беременности после ЭКО: влагалищное введение крайнона до 12 недель (что соответствует 800 мг утрожестана).

Клинико-лабораторное обследование включало изучение параметров гемостазиограммы, уровня Д-димера, анализ крови на волчаночный антикоа-

гулянт, ПЦР, бактериологический посев из цервикального канала, влагалища, носа и зева; определение С-реактивного белка, УЗИ, анализ уровня концентрации гормонов (β-ХГ, эстрадиола, прогестерона) в сроках 6–8, 10–12, 14–16, 18–20 недель беременности. Определение уровня тиреоидных гормонов. Контролем явились концентрации гормонов в плазме периферической крови и нормативы гемостаза при физиологически протекающей беременности.

Результаты исследования и их обсуждение. В I триместре беременности 21 (56,8%) пациентка 1-й группы и 11 (35,5%) 2-й группы были госпитализированы в стационар. Показаниями для госпитализации в 1-й группе явились: синдром гиперстимуляции яичников у 3 (8,1%) пациенток, угроза выкидыша у 9 (24,3%), начавшийся выкидыш (характеризующийся появлением кровянистых выделений из половых путей) у 8 (21,6%). Основной причиной госпитализации пациенток 2-й группы были: ранний токсикоз у 4 (12,9%), угроза выкидыша у 5 (16,1%), начавшийся выкидыш у 2 (6,5%). Кровянистые выделения появились в 6–8 неделе гестации у пациенток с многоплодием после ЭКО, преимущественно с эндокринным фактором бесплодия. Угроза выкидыша, кровянистые выделения у беременных со спонтанным многоплодием были диагностированы в более позднем сроке гестации, в 11–12 недель. По данным УЗИ причиной кровянистых выделений были: предлежание хориона одного из плодов (у 5 пациенток); отслойка хориона у одного из плодов (у 3 пациенток); появление гематомы в связи с саморедукцией одного из плодов (у 2 пациенток). Данным пациенткам проводилась гормональная терапия: дюфастон по 40 мг в сутки либо утрожестан по 400 мг в сутки, гемостатическая терапия: этамзилат, дицинон; спазмалитическая терапия. После прекращения кровянистых выделений и организации гематом назначали вобэнзим по стандартным методикам.

Уровень β-ХГ при многоплодной беременности на раннем сроке был в 2 раза выше, чем при спонтанной одноплодной беременности. Пик β-ХГ отмечался в 10 недель во всех группах с последующим снижением его уровня в 12–13 недель гестации. При оценке уровня концентрации эстрадиола выявлены следующие особенности. В сроке 6 недель беременности уровень эстрадиола у пациенток с многоплодной беременностью после ЭКО с не осложненным кровотечением течением беременности был в 2 раза выше, чем у женщин с физиологической беременностью, концентрация его колебалась с пиком в 9–10 недель и в последующем имела ступенчатый характер. В то же время у беременных с кровянистыми выделениями с ранних сроков отмечался более низкий уровень эстрадиола в сравнении как с пациентками без кровянистых выделений, так и с пациентками со спонтанной многоплодной беременностью. Концентрация эстрадиола при физиологической беременности нарастала прогрессивно с увеличением срока гестации. Концентрация прогестерона у беременных с многоплодием, в том числе и после ЭКО, была в 1,5 раза выше, чем у беременных с физиологической беременностью. Концентрация прогестерона была несколько ниже у пациенток с кровянистыми выделениями. Таким образом, наибольшей прогностической ценностью для развития беременности в ранних сроках обладает уровень эстрадиола, а также эстрадиол/прогестероновый коэффициент.

У 23 (74,2%) пациенток со спонтанной многоплодной беременностью указанный коэффициент соответствовал 1,5 либо был незначительно ниже, что не требует прогестероновой поддержки. У 11 (29,7%) беременных после ЭКО с кровянистыми выделениями и без них в I триместре эстроген/прогестероновый коэффициент был значительно выше 1,5 и сохранялся таковым на всех сроках гестации и корригировался лишь с увеличением дозы прогестерона (дюфастона, утрожестана). Необходимо отметить, что пациентки, у которых показанием к ЭКО явился мужской фактор, а также с неустановленной причиной бесплодия не нуждались в проведении гормональной терапии.

Исследование уровня гормонов щитовидной железы выявило снижение уровня свободного тироксина у каждой 4-й беременной с многоплодием после ЭКО. У беременных со спонтанной многоплодной беременностью гипотиреоз диагностировался у 6 (18,2%) пациенток. В связи с впервые выявленным субклиническим гипотиреозом беременным назначался L-тироксин (эутирокс) 25–50 мкг/сут. В дальнейшем во время беременности проводился контроль тиреоидных гормонов 1 раз в месяц на фоне проводимого лечения с целью коррекции дозы препарата. Необходимо отметить, что своевременное раннее выявление гипотиреоидных состояний, их медикаментозная коррекция в сочетании с другими причинами бесплодия позволяют пациенткам пролонгировать беременность.

Применение массивной гормональной терапии у пациенток с многоплодием после ЭКО способствует закономерной гиперкоагуляции. Зарегистрировано, что у беременных основной группы уровень фибриногена (6,8±0,5 г/л) и Д-димеров (5,4±0,6 мкг/мл) был выше нормы, а АЧТВ (21,5±1,6 с) было снижено. Мы полагаем, это объясняется использованием массивной гормональной терапии и требует обязательного проведения антикоагулянтной терапии низкомолекулярными гепаринами (фрагмин, фраксипарин, клексан). У беременных со спонтанно наступившей беременностью исследуемые параметры были в пределах нормы.

Следует подчеркнуть, что при ведении многоплодной беременности после ЭКО, как и в акушерстве вообще, не может быть единых критериев, а клинический успех возможен только при индивидуальном, взвешенном и вдумчивом врачебном подходе. По нашим данным, благоприятный исход беременности при спонтанной двойне был достигнут в 95% наблюдений, а при двойне, наступившей в результате ЭКО, — в 81,1%.

Выводы

1. Полученные нами данные показали, что уровень концентрации эстрадиола, прогестерона подвержен значительным колебаниям на протяжении периода плацентации во всех группах. Прогностически значимым для развития беременности в ранних сроках, является уровень эстрадиола, а также эстрадиол/прогестероновый коэффициент.

2. У беременных с кровянистыми выделениями при многоплодной беременности в I триместре эстроген/прогестероновый коэффициент был значительно выше 1,5 и корригировался лишь с увеличением дозы гестагенов.

3. Своевременное раннее выявление гипотироидных состояний, их медикаментозная коррекция в сочетании с другими причинами бесплодия позволяют пациенткам пролонгировать беременность.

4. Применение гормональной терапии у беременных с многоплодием после ЭКО может способствовать еще более выраженной гиперкоагуляции (высокий уровень фибриногена; Д-димера), чем при физиологической беременности, что требует обязательного проведения антикоагулянтной терапии низкомолекулярными гепаринами (фрагмин, фраксипарин, клексан) в целях профилактики тромбофилических осложнений после применения методов ЭКО.

Литература

1. Кулаков, В.И. Состояние здоровья новорожденных и детей первых лет жизни, зачатых в рамках ЭКО и ПЭ / В.И. Кулаков, Ю.И. Барашнев, В.О. Бахтиарова // Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении женского и мужского бесплодия : рук. для врачей / под ред. В.И. Кулакова. — М. : МИА, 2000. — С. 612–642.

2. Ероян, Л.Х. Перинатальные исходы у пациенток после экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов / Л.Х. Ероян, М.А. Курцер, К.В. Краснопольская // Акушерство и гинекология. — 2003. — № 3. — С. 60–61.

Поступила 08.11.2012

FEATURES OF I TRIMESTER OF PREGNANCY IN WOMEN WITH A MULTIPLE PREGNANCY AFTER IN VITRO FERTILIZATION

Luchko S.A., Chizh L.V.

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

Summary. There were studied the hormonal and hemostasiogram parameters of the 1st trimester of pregnancy against big doses of hormones. Hormonal support in multiple pregnancy after IVF shouldn't be long. It should be individual; there is no need for «double» doses of preparations. The differentiated approach to the maintaining of multiple pregnancy after IVF, taking into account the major factors of infertility, is necessary.

Keywords: pregnancy, hormonal therapy, pregnancy after in vitro fertilization.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОВ, ПОСЛЕРОДОВОГО И НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДОВ ПРИ ПАТОЛОГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Ляхнович Н.А.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Резюме. Статья посвящена изучению особенностей течения беременности и родов при заболеваниях щитовидной железы. На основании проведенных

исследований выявлено, что нарушения функции щитовидной железы приводят к осложненному течению беременности и родов для матери и плода. Ранняя диагностика и лечение патологических изменений тиреоидной функции у беременных способствует улучшению процесса вынашивания беременности, рождению здорового ребенка и сохранению здоровья матери.

Ключевые слова: беременность, щитовидная железа, тиреоидные гормоны.

Введение. Репродуктивное здоровье населения является индикатором здоровья нации. Отмечено, что беременные женщины, роженицы и родильницы являются по своей биологической сущности самой радиационно ранимой частью общества. Так, например, второй по частоте встречаемости патологией среди беременных женщин республики является дисфункция щитовидной железы (ЩЖ). Связь патологии ЩЖ с состоянием репродуктивной системы женщин представляет большой теоретический и практический интерес не только для эндокринологов, но и для акушеров-гинекологов. Несомненна тесная взаимосвязь функции ЩЖ с системой гипоталамус-гипофиз-яичники, которая осуществляется благодаря наличию общих центральных механизмов регуляции [1].

Тиреоидная патология является наиболее частой в структуре эндокринных заболеваний. Причем у женщин заболевания ЩЖ встречаются в 10–17 раз чаще, чем у мужчин. Как правило, патология ЩЖ развивается в репродуктивном возрасте и при отсутствии адекватного лечения может приводить к тяжелым осложнениям. Известно, что эндокринная система матери оказывает существенное влияние на рост, развитие плода и ребенка после рождения вследствие нарушения взаимоотношений в системе мать-плацента-плод-новорожденный. По данным ряда авторов, существует высокий риск развития нарушений состояния здоровья и в последующие годы жизни у детей, матери которых страдают эндокринной патологией [2, 3].

Наиболее распространенной эндокринной патологией являются йоддефицитные заболевания [4], к которым относятся все патологические состояния, развивающиеся в популяции вследствие йодного дефицита, которые могут быть предотвращены при нормализации потребления йода. Республика Беларусь относится к регионам с недостаточностью йода в почве, воде, продуктах местного производства. Спектр йоддефицитных заболеваний весьма широк, и помимо патологии ЩЖ в него входит целый ряд гинекологических, акушерских и неврологических заболеваний. Причем наиболее тяжелые состояния, связанные с дефицитом йода, ассоциированы с внутриутробными нарушениями развития плода. К ним относятся эндемический кретинизм, неонатальный зоб, гипотиреоз, различные врожденные аномалии. Наиболее социально значимым йоддефицитным заболеванием является снижение интеллектуального потенциала населения в регионах зобной эндемии [5, 6].

Заболевания ЩЖ, сопровождающиеся нарушением ее функции, часто ведут к расстройствам менструального цикла, снижению фертильности. У женщин с патологией ЩЖ существует большая вероятность развития осложнений беременности и родов: ранних гестозов, плацентарной недостаточности (ПН),

угрозы прерывания беременности, преждевременных родов, аномалий родовой деятельности [7, 8].

Декомпенсированное течение заболеваний ЩЖ в I триместре беременности увеличивает риск возникновения врожденных аномалий развития, а в более поздние сроки — риск рождения ребенка с гипотрофией, гидроцефалией или в состоянии гипоксии [1]. Самым тяжелым последствием дефицита йода в перинатальный период является эндемический кретинизм — крайняя степень задержки умственного и физического развития. В результате транзиторной гипотироксинемии в развивающемся мозге наблюдается дизонтогенез высших психических функций. Такие отклонения, имеющие место в условиях умеренной и даже легкой йодной недостаточности, являются предпосылкой для нарушения процесса становления когнитивных функций человека [4, 5].

У женщин с патологией ЩЖ при гипотироксинемии наблюдаются гормональные изменения и в послеродовом периоде, в частности гиполактация, что подтверждает участие тиреоидных гормонов в морфогенезе и функциональной дифференцировке эпителиальных клеток молочной железы, определяя тем самым лактопоэз [9]. Наиболее частым нарушением функции молочных желез в послеродовом периоде является недостаточная секреция молока. Большое значение для становления лактации имеет состояние соматического и репродуктивного состояния женщин. Факторами риска нарушений лактационной функции являются возраст, сопутствующие экстрагенитальные заболевания, осложнения беременности, родов, послеродового периода [2].

Изучение патологии ЩЖ во время беременности обусловлено рядом объективных обстоятельств. Так, во время беременности происходит изменение метаболизма тиреоидных гормонов и йода, а динамически меняющееся взаимодействие гипофизарно-тиреоидных систем матери и плода приводит к тому, что принципы диагностики и лечения заболеваний ЩЖ у беременных существенно отличаются от таковых вне беременности [8].

Вместе с тем одна из самых актуальных проблем современного акушерства — гестоз, так как он является наиболее распространенным и тяжелым осложнением беременности и характеризуется глубоким расстройством функций жизненно важных органов и систем [9, 10]. Частота ПН и задержки внутриутробного развития плода при гестозе составляет 40–50%. Несмотря на достигнутые успехи в профилактике и лечении этого осложнения беременности, оно остается одной из ведущих причин перинатальной заболеваемости и смертности [10]. В структуре материнской смертности частота гестоза составляет 20–25% [9]. Поэтому актуальным является исследование влияния патологии ЩЖ в сочетании с гестозом на течение беременности, родов, послеродового и неонатального периодов.

В связи с этим необходимо наблюдение за женщинами репродуктивного возраста с тиреоидной патологией, своевременная коррекция эндокринного статуса с целью предотвращения развития осложнений [1].

Целью работы является изучение особенностей течения беременности, родов, послеродового и неонатального периодов при патологии щитовидной железы.

Материалы и методы исследования. В основу работы положены отобранные результаты обследования 80 женщин в сроке беременности 32–41 неделя, которые до родов были разделены на 3 группы: I основную группу составили 30 беременных с патологией ЩЖ, II основную — 30 беременных с сочетанием патологии ЩЖ и гестоза. В контрольную группу вошли 20 здоровых женщин с физиологически протекающей беременностью.

В спектре тиреоидной патологии наиболее распространенным явился эутиреоидный диффузный зоб (80 и 90% соответственно в I и II группах). Значительно реже диагностирован аутоиммунный тиреоидит (по 6,67%), узловой зоб (6,67 и 3,33%). Кроме этого, в I группе встречался также поликистоз ЩЖ и диффузный токсический зоб (по 3,33%).

Для оценки степени тяжести гестоза и установления клинического диагноза использовали комплекс клинико-лабораторных исследований. Гестоз легкой степени выявлен у 76,7% беременных, средней степени — у 23,3%. Классическая триада симптомов (отеки, протеинурия, гипертензия) наблюдалась у 20% беременных, моносимптомный гестоз — у 26,67%. Сочетание отеков и гипертензии выявлено у 26,67%, отеков и протеинурии у 20%, протеинурии и гипертензии — у 6,67% беременных. У 16,67% пациенток встречался сочетанный гестоз, причем в 60% случаев на фоне артериальной гипертензии, в 20% — на фоне нейроциркуляторной дистонии и в 20% — на фоне хронического пиелонефрита.

Результаты исследования и обсуждение. Средний возраст обследуемых в I группе составил 27,1±1,06, во II группе — 29,07±1,07, в контрольной — 25,9±1,04 года. Общая распространенность экстрагенитальной патологии, за исключением заболеваний ЩЖ, составила 83,33 и 93,33% в основных обследованных группах. Наиболее часто встречались заболевания сердечно-сосудистой системы (у 70 и 43,3% беременных соответственно), из которых преобладали нейроциркуляторная дистония (30 и 6,67%), повреждения клапанного аппарата (20 и 16,67%), нарушения проводимости (13,33 и 3,33%), варикозная болезнь (по 6,67 в I и II группах). Артериальная гипертензия наблюдалась у 10% пациенток II группы, причем все они имели нарушение жирового обмена 1–2 степени. Анемия беременных встречалась у 20 и 16,67% пациенток основных групп, патология органа зрения — у 23,33 и 26,67%, заболевания почек — у 16,67 и 36,67%, нарушение жирового обмена — у 3,33 и 26,67%, патология пищеварительной системы — у 3,33 и 10%, явления медикаментозной аллергии у 13,33 и 16,67% в основных группах соответственно.

Проанализирована связь чрезмерной прибавки массы тела с развитием осложнений во время беременности, в процессе родов и в послеродовом периоде. Так, например, 15 и более килограмм за время беременности при гестозе набрали 8 женщин. У 2 из них в родах развилась первичная слабость родовой деятельности, у 2 — преждевременное излитие околоплодных вод, у 1 наблюдалась хроническая ПН, субкомпенсированная форма, гипотрофия плода 1 степени, нарушение плодово-плацентарного кровообращения (ППК) 1 степени. Кесарево сечение в экстренном порядке выполнено 3 пациенткам из этой подгруппы по следующим показаниям: первичная и вторичная слабость родовой

деятельности, не поддающаяся медикаментозной коррекции, передний асинклитизм, высокое прямое стояние стреловидного шва.

Роды через естественные родовые пути произошли у 18, 15 и 12 женщин в I, II и контрольной группах соответственно. Осложнения в родах наблюдались значительно чаще в основных группах, чем в контрольной, и проявлялись острой и хронической внутриутробной гипоксией плода (13,33, 16,67 и 5% соответственно), аномалиями родовой деятельности (по 10% в основных группах и 5% в контрольной), нарушением вставления головки плода (6,67% во II группе). Плановое кесарево сечение выполнено у 5, 10 и 7 женщин соответственно. Показания к плановой операции в I группе распределились следующим образом: отягощенный акушерский анамнез (оперированная матка), истончение рубца на матке — 2 случая; хроническая ПН, субкомпенсированная форма, хроническая внутриутробная гипоксия плода — 1; хроническая ПН, декомпенсированная форма, нарушение ППК 2–3 степени — 1; тазовое предлежание плода, крупный плод — 1. Во II группе показаниями к плановой операции явились: длительно текущий гестоз, не поддающийся медикаментозной терапии, — 1; хроническая ПН, субкомпенсированная форма — 3; тазовое предлежание плода, крупный плод — 2; смешанное ягодичное предлежание плода — 1; периферическая дистрофия сетчатки — 1; поперечное положение 2 плода при многоплодной беременности — 1; отягощенный акушерский анамнез (оперированная матка), истончение рубца на матке — 1. В контрольной группе показаниями к операции явились неправильное положение плода и вставление головки, и лишь в одном случае диагностирована хроническая ПН. Кесарево сечение в экстренном порядке было выполнено 7, 5 и 1 роженице в I, II и контрольной группах соответственно. Показаниями явились: острая интранатальная гипоксия плода на фоне хронической — 7, слабость родовой деятельности, не поддающаяся медикаментозной коррекции, в сочетании с хронической внутриутробной гипоксией плода — 3, неправильное положение плода и вставление головки — 2, хроническая ПН, декомпенсированная форма — 1. Таким образом, наши исследования показали, что при тиреоидной патологии увеличивается частота возникновения хронической ПН и осложненного течения родов, что в совокупности приводит к необходимости оперативного родоразрешения, в том числе, в экстренном порядке.

В послеродовом периоде в контрольной группе осложнений нами выявлено не было. В I группе у одной пациентки наблюдалась субинволюция матки после 4 срочных родов в головном предлежании, в результате чего была выполнена вакуум-аспирация содержимого полости матки. При изучении послеродового периода во II группе выявлено, что осложнения встречались в 13,33% случаев. У двух женщин диагностирована субинволюция матки, у одной — лохиометра, у одной — флеботромбоз.

Таким образом, по нашим данным, наличие гестоза усугубляет течение беременности, а сочетание его с патологией ЩЖ действительно негативно влияет на все виды обмена веществ, приводя к нарушению всасывания железа и развитию анемии, истощая выделительную функцию почек, а также способствует патологическому увеличению массы тела.

ЩЖ оказывает важную роль в формировании головного мозга новорожденного, его интеллекта, влияет на становление и функционирование его жизненно важных органов и систем. В настоящем исследовании проведено изучение состояния новорожденных в первые сутки их жизни. Выявлено, что здоровыми родились 31,67% детей в основных группах, что в 2,05 раза меньше по сравнению с контрольной группой — 65%. Наиболее частыми патологиями новорожденных I и II групп оказались: неонатальная желтуха (16,67%), локальный кожно-геморрагический синдром (15%), хроническая внутриматочная гипоксия (13,33%), внутриутробное инфицирование (6,67%), поражение центральной нервной системы (ЦНС), вентрикулодилятация (6,67%), морфофункциональная незрелость (6,67%), дисадаптационный синдром (5%), кефалогематома (3,33%), перелом ключиц (3,33%).

С синдромом дыхательных расстройств и наличием рассеянных ателектазов в легких родилось трое новорожденных от преждевременных родов в сроке беременности 34–36 недель в основных группах. С пороками развития сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем родилось пять детей (1 — в I и 4 — во II группе). Все они были госпитализированы в детскую областную клиническую больницу для проведения соответствующего оперативного лечения. Анемия выявлена у 4 детей основных групп, причем 1 из них родился в состоянии острой асфиксии, 1 — с внутриутробным поражением ЦНС и вентрикулодилятацией, а у 1 диагностирована гемолитическая болезнь новорожденного. Недостаточность питания отмечена также у 4 детей основных групп. Гипотрофия наблюдалась у 1 новорожденного из II группы, стигмы дисэмбриогенеза — у 1 из I группы.

Заключение. Проведенные нами исследования показывают, что патология ЩЖ препятствует физиологическому течению беременности, а в сочетании с перенесенным гестозом приводит к серьезным метаболическим нарушениям в системе мать-плацента-плод, что в конечном итоге ведет к развитию осложнений в родах, послеродовом и неонатальном периодах.

Литература

1. Гипофизарно-тиреоидная система плода во второй половине физиологической беременности / Е.В. Шелаева [и др.] // Журн. акушерства и женских болезней. — 2006. — № 4. — С. 30–34.

2. Петрова, В.Н. Течение родов и послеродового периода у женщин, проживающих в условиях природного йодного дефицита / В.Н. Петрова // Рос. вестн. акушера-гинеколога. — 2006. — № 2. — С. 27–30.

3. Сидорова, И.С. Беременность и эндокринная патология / И.С. Сидорова, И.О. Макарова, Е.И. Боровикова. — М. : Практ. медицина, 2007. — 144 с.

4. Recombinant human thyrotropin reduces serum vascular endothelias growth factor levels in patients monitored for thyroid carcinoma even in the absence of thyroid tissue / F. Sorvillo [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88, № 10. — P. 4818–4822.

5. Касаткина, Э.П. Роль асимптоматической гипотироксинемии у беременных с зобом в формировании ментальных нарушений у потомства. К вопросу о целесообразности лечения зоба на стадии клинического эутиреоза / Э.П. Касаткина // Пробл. эндокринологии. — 2003. — Т. 49, № 2. — С. 3–7.

6. Delange, F. Iodine reguirements during pregnancy, lactation and the neonatal period and indicators of optimal iodine nutrition / F. Delange // Public. Health Nutr. — 2007. — Vol. 10, № 12-A. — P. 1571–1580.

7. Бутова, Е.А. Йоддефицитные заболевания и беременность / Е.А. Бутова, А.А. Головин, Е.А. Кочергина // Рос. вестн. акушера-гинеколога. — 2004. — № 1. — С. 12–17.

8. Перинатальные аспекты беременности, осложненной заболеваниями щитовидной железы / Л.И. Титченко [и др.] // Рос. вестн. акушера-гинеколога. — 2004. — № 1. — С. 18–22.

9. Омаров, Н.С-М. Влияние гестоза в сочетании с железодефицитной анемией на химический состав молока / Н.С-М. Омаров // Акушерство и гинекология. — 2000. — № 3. — С. 21–26.

10. Харкевич, О.Н. Гестоз / О.Н. Харкевич // Охрана материнства и детства. — 2001. — № 2. — С. 69–80.

Поступила 08.11.2012

PECULIARITIES OF THE COURSE OF PREGNANCY, LABOR, POSTNATAL AND NEONATAL PERIODS IN THYROID DISEASES

Liakhnovich N.A.

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Summary. There were studied the peculiarities of the course of pregnancy and labor in thyroid diseases. There was found that thyroid dysfunction makes the course of pregnancy and labor more complicated for mother and fetus. Early diagnosis and treatment of abnormal changes in thyroid function in pregnant women leads to improvement of pregnancy, birth of healthy baby and preservation of maternal health.

Keywords: pregnancy, thyroid gland, thyroid hormone.

КЛИНИКО-СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПО ДАННЫМ МЕДИЦИНСКОЙ ДОКУМЕНТАЦИИ ЖЕНЩИН ГРУППЫ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ В ПРОГРАММЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ (ЭКО)

Милюк Н.С.[1], Пристром А.М.[1], Пересада О.А.[1], Жуковская С.В.[3], Камлюк А.М.[2]

[1]Белорусская медицинская академия последипломного образования;
[2]Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»;
[3] Центр Репродуктивной медицины, Минск, Беларусь

Резюме. С целью выявления женщин группы риска сердечно-сосудистой патологии в программе ЭКО, профилактики прогрессирования соматической патологии и оказания психологической помощи данному контингенту женщин проведены клинико-статистический анализ медицинской документации, изучение семейного анамнеза и оценка психологического статуса методом анкетирования. Разработаны современные подходы к медикаментозной и психологиче-

ской коррекции соматической (прежде всего сердечно-сосудистой патологии) у пациенток в программе ЭКО.

Ключевые слова: сердечно-сосудистая патология, ЭКО, психологический статус.

Введение. В последние годы как у нас в стране, так и за рубежом неустанно ведутся научные исследования в области оптимизации предгравидарной подготовки, ведения беременности и родов после ЭКО, разрабатываются и совершенствуются диагностические методики, применяются новые лечебные технологии в целях улучшения показателей, снижения перинатальной заболеваемости и смертности [1].

В последние годы наблюдается отчетливая тенденция к возрастанию числа женщин, беременность у которых наступила после экстракорпорального оплодотворения. Благодаря весьма эффективному, но дорогостоящему методу ЭКО в мире уже родилось свыше 1 миллиона детей. По данным Европейского общества репродукции человека и эмбриологии, в европейских странах частота наступления беременности в программах ЭКО и перенос эмбриона (ПЭ) составляет от 30 до 40% [1].

Необходимо подчеркнуть, что наступление беременности в программах ЭКО является лишь первым этапом, после которого не менее важными остаются задачи вынашивания беременности, рождения здорового ребенка, и в связи с этим вполне закономерными представляются доскональные научные исследования по изучению проблем, связанных с течением и исходом беременностей у данной категории женщин.

Известно, что система кровоснабжения матки является лишь частью общей системы кровообращения организма женщины. При этом патология маточно-плацентарного кровотока (МПК) должна расцениваться как одно из регионарных проявлений дезадаптации материнского организма и регуляторных механизмов сердечно-сосудистой системы [1].

Наиболее важным гемодинамическим сдвигом во время беременности является увеличение сердечного выброса (СВ). В состоянии покоя максимальный его рост достигает 50% от СВ до беременности. Также уже в 1 триместре беременности начинает увеличиваться объем циркулирующей крови и достигает максимума к 29–36-й неделе. Постепенно растет частота сердечных сокращений. В то же время образование маточного круга кровообращения с низким сосудистым сопротивлением, а также сосудорасширяющее действие эстрогенов и прогестерона, предсердного натрийуретического фактора, пролактина приводят к тому, что к середине беременности общее периферическое сосудистое сопротивление снижается. Это является решающим фактором изменения АД в период беременности. Систолическое артериальное давление (САД) меняется незначительно, однако диастолическое (ДАД) в 1–2 триместрах беременности снижается на 5–15 мм рт.ст., а в 3 триместре снова возвращается к тем значениям, которые были до беременности. Эти изменения АД следует учитывать у женщин, имевших АГ до беременности, так как в результате физиологического снижения АД в начале беременности может быть затруднена диагностика АГ [2].

В последние 15 лет частота преэклампсии возросла на 40% (7-16), к возможным причинам относят «эпидемию» ожирения, поздний возраст первородящих и рост числа многоплодных беременностей. Полагают, что к специфическим факторам ССР у женщин, связанным с беременностью, можно отнести привычное невынашивание беременности. Недавно опубликованные результаты исследования, выполненного в Шотландии с участием 130 тыс. женщин показали, что у женщин с привычным невынашиванием беременности в последующие годы повышается риск ССЗ. Авторы вышеуказанных работ полагают, что существуют общие предрасполагающие факторы, а именно: скрытые, сердечно-сосудистые, микрососудистые или гемостатические нарушения, проявляющиеся осложнениями беременности в репродуктивном возрасте и ССЗ в последующие годы. Своевременное предоставление рекомендаций, касающихся диеты, изменения образа жизни, проведения необходимых диагностических процедур и при целесообразности терапевтического вмешательства будет содействовать сокращению риска ССЗ у этих женщин в последующем.

Беременность является своеобразным сердечно-сосудистым и метаболическим «стрессом» для организма женщины.

Известно, что беременность после ЭКО и ПЭ наступает и развивается на фоне гормональной терапии, направленной на пролонгирование беременности. При исследовании динамики концентрации гормонов беременности, характеризующих функцию желтого тела и трофобласта (бета-ХГ, эстрадиола, прогестерона) в 6–7 недель был отмечен перекрест значений бета-ХГ для индуцированной и спонтанной беременности с последующим резким повышением концентрации этого гормона у беременных после ЭКО и ПЭ, что, вероятно, связано с манифестной картиной клиники угрозы прерывания [3].

Проявление осложнений у беременных после ЭКО во время беременности, родов и послеродового периода, их своевременная диагностика чрезвычайно важны для профилактики и эффективной терапии осложнений. Над этой проблемой совместно должны работать врачи разных специальностей.

Психосоциальный стресс признан одним из факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии. В то же время подверженность стрессорным воздействиям и способы реагирования на них могут существенно различаться у отдельных индивидуумов (5). По-видимому, существуют устойчивые личностные черты, которые делают людей более уязвимыми к стрессорным воздействиям. В кардиологии интенсивно изучался «коронарный» поведенческий тип А, однако его влияние на развитие ССЗ не было подтверждено в последующих исследованиях. К хроническим психологическим факторам риска в последнее время стали относить тип личности дистрессорный, включающий негативную возбудимость (тенденцию испытывать отрицательные эмоции) и социальное ингибирование (подавление эмоций и поведенческих реакций при социальных взаимодействиях) [5].

Дистрессорный тип личности связан с увеличенным числом осложнений и повышенной летальностью у больных ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда, с хронической сердечной недостаточностью, атеросклерозом периферических артерий. Данный тип личности также связан с увеличенным

риском снижения качества жизни и выглядит менее благоприятным для получения эффекта от медикаментозных и инвазивных вмешательств. Накопленные доказательства указывают на целесообразность использования личностного подхода для выявления пациентов с риском развития кардиальных осложнений, обусловленных стрессом [5]. Однако эта концепция может быть существенной и при других хронических заболеваниях, поскольку доказана возможность прогнозирования депрессивного состояния при АГ (1-24). У пациентов с гипертонической болезнью в 67% случаев отмечается сочетание с депрессивным синдромом, в 30% случаев отмечается малая депрессия, в 32% —средняя, в 5% — тяжелая. Существует зависимость частоты депрессии от возраста и пола. Среди мужчин депрессия отмечается реже (в возрасте 35–55 лет — 7,7%) в сравнении с женщинами. Тяжелые депрессии среди женщин отмечаются в 2 раза чаще, чем у мужчин. У всех пациентов с гипертонической болезнью без сопутствующей депрессии отмечается повышение уровня тревожности (у 66,7% алекситимические нарушения). Сопутствующая депрессия утяжеляет течение гипертонической болезни, определяя кризовость течения и ночное повышение АД. У пациентов с ГБ и сопутствующей депрессией на фоне гипотензивной терапии не наступает достоверного снижения диастолического АД. Способность к воспроизводству потомства выступает одной из составляющих репродуктивного здоровья населения, поэтому успешное решение медицинских задач по его укреплению должно способствовать улучшению социального климата в обществе и положительно отразиться на демографических показателях в стране [5].

Материал и методы исследования. В настоящую работу включен ретроспективный анализ данных клинико-статистической характеристики 52 женщин (в бесплодных супружеских парах) после применения метода экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона — группа ЭКО. Клиническое наблюдение и курация больных происходили в РНПЦ «Мать и дитя» г. Минск, «Центре Репродуктивной медицины», г. Минск, 3-ей городской клинической больнице им. Е.В. Клумова г. Минска в период с 21.07.10 по 30.09.12 при непосредственном участии авторов. Проводилось комплексное динамическое изучение клинико-лабораторных показателей и функциональных исследований сердечно-сосудистой системы у женщин, вступающих в программу ЭКО, после гормональной нагрузки для суперовуляции, в первом и втором триместрах беременности при ее наступлении. В контрольную группу вошли такие же данные о течении беременности в первом и втором триместрах у женщин, беременных без применения вспомогательных репродуктивных технологий, полученные путем простой выборки.

Комплексная оценка клинико-анамнестических данных проводилась с использованием индивидуальных карт наблюдения, разработанных нами в соответствии с задачами настоящей работы. Материалы были получены при анализе первичной документации — амбулаторных карт, историй болезни беременных, обменных карт, а также при непосредственных беседах с пациентками.

На I этапе на базе центра репродуктивного здоровья Минска мы определяли психологический статус у женщин с бесплодием, имеющих показания и готовящихся к проведению процедур вспомогательной репродукции.

На II этапе нами был определен психологический статус у пациенток после гормональной нагрузки в программе ЭКО (при наступлении или отсутствии беременности) и во время беременности в I и II триместре.

В группу ЭКО были включены 52 женщины, беременные после применения экстракорпорального оплодотворения. Возраст женщин этой группы был от 25 до 45 лет, срок беременности от 5 до 16 недель. Часть пациенток (12 человек) проходили лечение по поводу угрозы прерывания беременности, фетоплацентарной недостаточности, гестоза различной степени тяжести.

Со всеми женщинами проводились психопрофилактические беседы для лучшего понимания особенностей течения беременности и состояния плода. Целью психопрофилактической беседы являлась стабилизация эмоционального состояния, создание «позитивного настроения» у женщины.

Для определения психологического статуса у пациенток перед проведением процедур вспомогательной репродукции и на последующих этапах проводилась оперативная оценка самочувствия, активности, настроения, определение уровня тревожности с использованием опросников Бека и Шихмана. Результаты тестирования выражались средними значениями исследуемых показателей.

Полученные данные анализировались с помощью программы MicroSoft Excel, при подсчете результатов использовались методы, принятые медико-биологической статистикой, изложенные в руководстве Гланц. Математическая обработка данных проводилась с использованием элементов программы Statistica 6,0.

В данной части работы представлена клинико-статистическая характеристика обследованных женщин, беременных после применения экстракорпорального оплодотворения, участвующих в исследовании, одобренном комитетом по этике. Показаны распределение женщин по возрастным группам, социальный статус, проанализирован паритет беременностей и родов, длительность бесплодия, основные его причины, учтены перенесенные операции, приведены методы лечения, применяемые до вступления в ЭКО, количество попыток ЭКО до наступления данной беременности. Характеристика позволила выяснить эпидемиологию причин, приводящих к необходимости применения вспомогательных репродуктивных технологий, а именно экстракорпорального оплодотворения.

Материалы были получены при анализе амбулаторных карт, а также анкетирования и личных бесед с пациентками.

Результаты исследования и обсуждение. Все обследованные женщины были разделены на 2 подгруппы: 34 женщины в возрасте от 25 до 35 лет, средний возраст составил 30,4±4,2 года (1-я подгруппа) и 18 женщин в возрасте 36–45 лет (2-я подгруппа). В первой подгруппе продолжительность бесплодия была от 2 до 18 лет (менее 5 лет у 59% женщин, от 5 до 10 лет — у 26%, более 10 лет — у 15%). Распределение по возрастным группам показано в таблице. Во второй подгруппе продолжительность бесплодия менее 5 лет отмечена у 33% женщин, 5–10 лет — у 11%, более 10 лет — у 56% пациенток.

Таблица — Распределение по возрастным группам, длительность бесплодия, количество попыток ЭКО у женщин в программе ЭКО

Подгруппы	25–35 лет, n=34	36–45 лет, n=18
Длительность бесплодия		
Менее 5 лет	20 (59%)*	6 (33%)*
5–10 лет	9 (26%)*	2 (11%)*
Более 10 лет	5 (15%)*	10 (56%)*
Попытки ЭКО		
Одна	22 (65%)	12 (67%)
Две	7 (20%)	5 (28%)
Больше двух	5 (15%)*	1 (5%)*

* Статистически значимое различие между группами.

Таким образом, среди партнеров, участвующих в программе ЭКО, самая представленная возрастная группа от 30 до 35 лет как среди женщин, так и среди мужчин.

Большинство женщин (67%) в программе ЭКО имеют высшее образование.

Большинство женщин (76%), участвующих в программе ЭКО — служащие.

Длительность бесплодия до 5 лет отмечалась у 26 (50%) женщин, от 5 до 10 лет — у 11 (21%), более 10 лет — у 15 (28,8 %) женщин. Видно, что с увеличением возраста продолжительность бесплодия увеличивается в старшей возрастной группе.

Основными причинами бесплодия у обследованных пациенток являются: трубно-перитонеальный фактор, сочетанный фактор, мужской фактор, эндометриоз, СПКЯ. Основной причиной бесплодия, приводящей к ЭКО, является трубно-перитонеальный фактор (43%), причем она является ведущей как по группе в целом, так и в различных возрастных группах. Сочетание нескольких факторов бесплодия имело место у 16 женщин обследуемой группы (49%). Только мужской фактор, при полноценной фертильности женщин, имел место в 4 (13%) случаях.

Среди женщин обследуемой группы первобеременных было большинство — 39 (68%), повторнобеременных — 13 (25%).

Роды в анамнезе были у двух женщин, причем одна из женщин уже имела беременность после ЭКО, закончившуюся родами. Более двух третей пациенток не имели беременности в анамнезе. Статистически значимое большинство женщин, вступающих в программу ЭКО, не имеют ребенка.

Основной причиной вторичного бесплодия было отсутствие одной или обеих маточных труб после сальпингэктомий по поводу внематочной беременности, медицинский аборт, неразвивающаяся беременность, самопроизвольный аборт.

Оперативные вмешательства в анамнезе имели 32 (61%) обследованных женщины. Основной части из них была произведена лапароскопия — 44 (89%).

Среднее значение уровня депрессии по шкале Бека (баллы) составило 25,2±2,3 для первой группы и 26,3±4,2 — для второй, что указывает на высокий уровень депрессии у женщин в программе ЭКО. Среднее значение уровня

тревоги по шкале Шихана (баллы) составило 28,3±3,7 и 29,4±4,2 для первой и второй групп соответственно, что свидетельствует о высоком уровне тревоги для женщин в программе ЭКО. Тревожное и депрессивное состояние сказывается на состоянии женщин и протекании у них наступившей после ЭКО беременности.

Значительный интерес представлял анамнез женщин, вступающих в программу ЭКО, в отношении наследственных факторов риска сердечно-сосудистой патологии: сердечно-сосудистая патология со стороны матери отмечена в 61% случаев во 2-й подгруппе и в 56% — в 1-й; со стороны отца — в 33 и 29% случаев соответственно. У самих пациенток отягощающим фактором было наличие артериальной гипертензии в анамнезе у 38% в 1-й подгруппе и у 61% — во 2-й. Обращают внимание диагностированные пролапс митрального клапана (ПМК), дополнительная хорда левого желудочка и другие особенности сердечно-сосудистой системы у 42% женщин обеих подгрупп при функциональном обследовании ССС. Характерно наличие патологии щитовидной железы в 18% и 22% случаев соответственно в первой и второй возрастных подгруппах. Избыточную массу тела имели 23% женщин 1-й подгруппы и 61% женщин 2-й. При этом расчеты индекса массы тела (ИМТ) показали превышение его у 22% возрастных женщин 2-й подгруппы и у 12% молодых женщин 1-й подгруппы. Соответственно только в 17 и 65% случаев в подгруппах ИМТ был в нормальных границах.

Заключение

1. Основной контингент программы ЭКО — женщины в возрасте от 31 до 35 лет, служащие с высшим образованием, имеющие факторы риска сердечно-сосудистой патологии в 85–94% случаев и эпизоды артериальной гипертензии (38–61% в разных возрастных подгруппах).

2. Метаболические нарушения в виде избыточной массы тела и превышения ИМТ зафиксированы у 61 и 22% пациенток в разных возрастных группах. Соматическая патология выражается заболеваниями щитовидной железы.

3. Ведущая причина бесплодия — трубно-перитонеальный фактор, в основном в результате отсутствия одной или обеих маточных труб после сальпингэктомии по поводу внематочной беременности. Значительная часть пациенток, беременных после ЭКО, перенесла оперативное вмешательство в прошлом (44% — лапароскопию, 23% — лапаротомию).

4. Статистически значимое большинство ($p<0,01$) женщин, вступающих в программу ЭКО (87% от всех обследованных), не имеют ребенка, причем 32% обследованных женщин имели одну или несколько неудачных беременностей в анамнезе.

5. Отягощенный наследственный, акушерско-гинекологический и соматический анамнез практически у всех обследованных женщин и нарушения психологического статуса позволяют отнести пациенток в программе ЭКО в группу высокого риска сопутствующей беременности патологии.

Литература

1. Буранова, Ф.Б. Актуальные аспекты этиологии, патогенеза, диагностики и лечения плацентарной недостаточности у беременных после экстракорпорального оплодотворения / Ф.Б. Буранова // Акушерство и гинекология. — 2011. — № 6. — С. 15–16.

2. Пристром, А.М. Повышение артериального давления у беременных: хроническая артериальная гипертензия - тактика ведения и лечения / А.М. Пристром // Мед. панорама. — 2005. — № 7. — С. 43–46.

3. Стрельченко, М.Б. Особенности течения беременности после экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов в полость матки : автореф. дис…. канд. мед. наук :14.00.01 / М.Б. Стрельченко ; Науч. центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН. — М., 2002. — 23 с.

4. Сумин, А.Н. Поведенческий тип личности Д (дистрессорный) при сердечно-сосудистых заболеваниях / А.Н. Сумин // Кардиология. — 2010. — № 10. — С. 66–71.

5. Лоскутова, Т.А. Прогнозирование и профилактика гестационной артериальной гипертензии и преэклампсии у беременных группы высокого риска их развития : автореф. дис….канд. мед. наук :14.00.01 / Т.А. Лоскутова ; НИИ. Донец. гос мед. ун-та. — Донецк, 2004. — 20 с.

Поступила 30.10.2012

CLINICAL AND STATISTICAL ANALYSIS ACCORDING TO MEDICAL DOCUMENTATION OF WOMEN OF GROUP OF RISK OF CARDIOVASCULAR DISEASE IN THE IVF PROGRAM

Miluk N.S.[1], Pristrom A.M.[1], Peresada O.A.[1], Zhukovskaja S.V.[3], Kamluk A.M.[2]

[1]Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education;
[2]Republican Scientific Practical Centre «Mother and Child»;
[3]Center Reproductive Medicine, Minsk, Belarus

Summary. In order to identify women at risk of cardiovascular disease in the IVF program, to prevent the progression of somatic diseases and to render psychological support to this category of women, the clinical and statistical analysis of medical records has been conducted as well as the study of family history and assessment of psychological status using questionnaires. Up-to-date approaches to medical and psychological treatment of somatic (especially cardiovascular) disease in patients undergoing IVF have been developed.

Keywords: Cardiovascular disease, IVF, Psychological status.

СОСТОЯНИЕ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА И ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ РАЗНЫХ СПОСОБАХ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ У ЖЕНЩИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА

Панкратова О.А.[1], Римашевский В.В.[2]

[1]Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»;
[2]Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Резюме. Представлены собственные данные о результатах использования двух методов инсулинотерапии — непрерывной подкожной инфузии инсулина (НПИИ) и множественных подкожных инъекций инсулина (МПИИ). Проспективно обследовано 119 беременных, из них 23 женщины с СД 1 типа

на помповой инсулинотерапии. Помповая инсулинотерапия во время беременности позволила достичь лучшей компенсации углеводного обмена, увеличить сроки родоразрешения и снизить частоту акушерских осложнений.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, беременность, инсулинотерапия.

Введение. Одной из наиболее сложных проблем в акушерстве является сочетание сахарного диабета (СД) и беременности ввиду высокого риска перинатальных и акушерских осложнений [1]. Необходимость изучения особенностей течения беременности у женщин с СД диктуется, помимо медицинских причин, высокой социальной и экономической значимостью [1, 2]. Все исследователи единодушны во мнении, что лучшие исходы беременности для матери и плода наблюдаются в тех случаях, когда удается достичь хорошей компенсации диабета с первых недель беременности [3, 4, 5]. Однако следует подчеркнуть, что эта задача при тяжелых формах заболевания оказывается далеко не всегда выполнимой [3]. Патологическая вариабельность глюкозы наряду с гипергликемией играет значительную роль в возникновении оксидативного стресса, прогрессировании осложнений СД и, как следствие, оказывает крайне негативное влияние на состояние матери и плода [6]. При недостаточной компенсации СД чаще развиваются гестоз, хроническая фетоплацентарная недостаточность (ХФПН) и хроническая внутриутробная гипоксия плода (ХВГП), многоводие. Даже при запланированной беременности у пациенток с СД 1 типа очень трудно обеспечить такой же уровень гликемии, как у здоровых женщин, что связано с негативным влиянием беременности на углеводный обмен и с действием современных препаратов инсулина [6]. Препараты, используемые при режиме многократных подкожных инъекций инсулина (МПИИ), у 22–58% беременных с СД 1 типа являются причиной частых эпизодов гипогликемий, лечение которых сопровождается ответной гипергликемией [2]. Не менее серьезные проблемы создает вариабельность абсорбции инсулина продленного действия (26–52%) из мест инъекций [7]. С целью максимального приближения к физиологической динамике инсулина постоянно ведутся исследования по усовершенствованию препаратов и способов доставки инсулина. На сегодняшний день наиболее прогрессивным является метод непрерывной подкожной инфузии инсулина (НПИИ) с помощью дозатора (помпы) [4, 7].

Цель: провести сравнительный анализ влияния различных режимов инсулинотерапии на состояние углеводного обмена и течение беременности у женщин с СД 1 типа.

Материал и методы. Обследовано 119 женщин во время беременности и родов. Выделены 3 группы: 1 группа (основная) — 23 женщины с СД 1 типа на помповой инсулинотерапии во время беременности и родов; 2 группа (сравнения) — 65 женщин с СД 1 типа, использующих режим МПИИ в динамике беременности и родов; 3 группа (контрольная) — 31 здоровая беременная.

Средний возраст пациенток в основной группе был 27,2±0,62 года, в группе сравнения — 26,3±0,59, в контрольной группе — 28,2±0,91. Индекс массы тела (ИМТ) в основной группе составил 22,7±0,64 кг/м², в группе срав-

нения — 24,2±0,41, в контрольной группе — 22,6±0,68 кг/м². Длительность СД в основной группе составила 12,6±1,22 года, в группе сравнения — 10,7±0,72. Таким образом, все группы однородны по возрасту, ИМТ ($p>0,05$), а основная группа и группа сравнения сопоставимы по длительности СД ($p>0,05$). По классам СД (согласно классификации P. White, 1978 г.) группа 1 и группа 2 существенно не различались ($p>0,05$). Удельный вес пациенток, которые планировали беременность и имели декомпенсацию в раннем сроке беременности, также существенно не различался между группами ($p>0,05$). Лабильное течение диабета отмечалось у 9 (36%) пациенток первой группы и у 4 (6,2%) пациенток второй группы. По данному показателю выявлены значительные различия между группами ($\chi^2_{(\text{группа 1, группа 2})}=13,0$, $p<0,001$), что подтверждает обоснованность назначения помповой инсулинотерапии. Помповая инсулинотерапия у пациенток основной группы была начата в 14,6±1,36 недели. Для помповой терапии преимущественно использовались аналоги инсулина (новорапид, апидра) у 21 (84%) пациентки, реже применялись инсулины короткого действия — у 4 (16%) пациенток.

Для оценки степени компенсации СД 1 типа оценивали содержание гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) в крови в каждом триместре беременности. Для проведения непрерывной подкожной инфузии инсулина (НПИИ) использовали инсулиновый дозатор (помпу) MiniMed 508, фирмы Medtronic, США. Статистическая обработка результатов производилась с использованием программ STATISTICA for Windows (версия 6.1) и Microsoft®Excel 2002.

Результаты исследования и обсуждение. В начале беременности уровень HbA_{1c} составил у пациенток на помпе 8,7±0,48%, у пациенток группы сравнения — 7,6±0,17%. По данному показателю отмечались достоверные различия между группами ($p<0,01$), т.е. пациентки основной группы были хуже компенсированы на момент начала помповой инсулинотерапии. К концу I триместра беременности уровни HbA_{1c} между группами существенно не различались ($p>0,05$) и составили: у пациенток на помпе 7,6±0,36%, у пациенток группы сравнения — 7,6±0,16%. Во II и III триместрах беременности уровни HbA_{1c} в основной группе были уже достоверно ниже ($p<0,001$) относительно второй группы и составили: 6,3±0,26 и 6,0±0,27% в группе на помпе и 7,8±0,20 и 7,7±0,22% в группе сравнения соответственно. Накануне родоразрешения средний уровень HbA_{1c} в группе женщин, получавших НПИИ, был 5,9±0,26%, что также достоверно ниже ($p<0,01$), чем в группе пациенток, получавших МПИИ,— 7,4±0,25%. Перед родами средний уровень HbA_{1c} в группе здоровых женщин составил 5,0±0,10%. Отмечены статистически достоверные различия в значениях HbA_{1c} накануне родоразрешения между группами пациенток с диабетом и группой здоровых женщин ($p<0,001$). Таким образом, в результате исследования установлено, что уровень HbA_{1c} достоверно снизился в динамике беременности в группе пациенток, получавших помповую инсулинотерапию, тогда как в группе сравнения значения HbA_{1c} снизились незначительно.

Также отмечено достоверное снижение уровня HbA_{1c} внутри самой первой группы. Так, уже в I триместре беременности уровень HbA_{1c} достоверно

снизился по сравнению с исходным (t=3,56, p<0,01), а во II триместре — по сравнению с I триместром (t=4,74, p<0,001), в III триместре и перед родами продолжилось снижение данного показателя. Внутри группы сравнения уровень HbA_{1c} достоверно не снижался (p>0,05).

Динамика уровня HbA_{1c} в различных сроках беременности у пациенток обследованных групп представлена на рисунке.

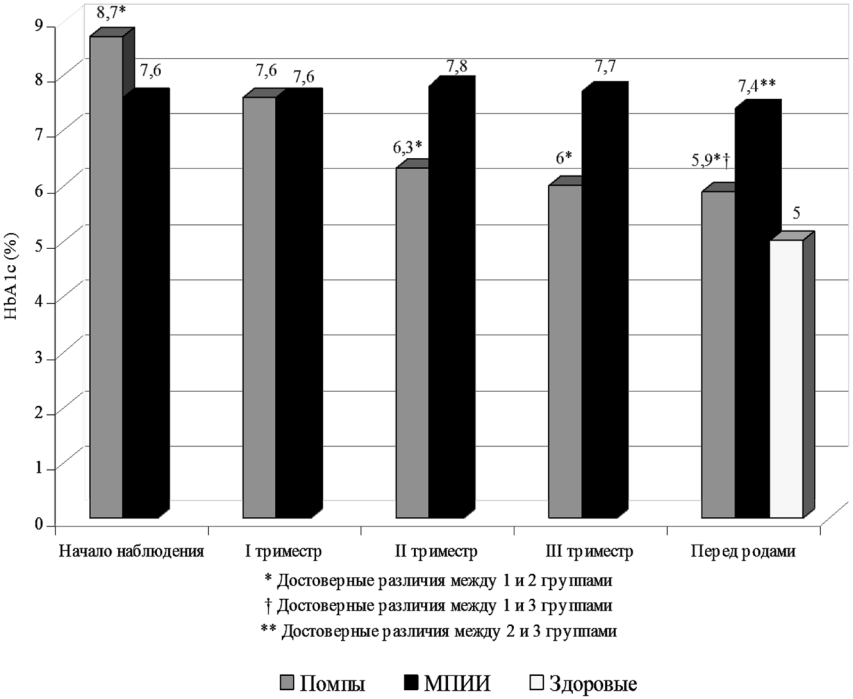


Рисунок — Динамика уровня HbA_{1c} в различных сроках беременности у пациенток обследованных групп

К сроку родов компенсацию углеводного обмена имели большинство пациенток основной группы — 65,2% (15) и незначительное количество пациенток группы сравнения — 7,7% (5). Выявлены статистически значимые различия между группами по удельному весу женщин, имеющих компенсацию углеводного обмена накануне родоразрешения ($\chi^2_{(\text{группа 1, группа 2})}$=32,0, p<0,001).

Улучшение компенсации углеводного обмена способствовало снижению количества осложнений беременности у пациенток на помпе. Частота осложнений беременности у пациенток обследуемых групп представлена в таблице.

Таблица — Частота осложнений беременности у пациенток обследуемых групп

Осложнения	1 группа		2 группа		Контрольная группа	
	n	%	n	%	n	%
Многоводие	5*†	21,7	43**	66,2	1	3,2
– выраженное многоводие	1	4,3	11**	16,9	0	0
– нарастающее многоводие	1	4,3	7	10,8	0	0
ХВГП:	12†	52,2	45**	69,2	5	16,2
– легкой степени	12†	52,2	37**	56,9	5	16,2
– средней степени	0	0	8**	12,3	0	0
Гестоз:	9*	39,1	43**	66,2	7	22,6
– легкой степени	4	17,4	23	35,4	7	22,6
– средней степени	1	4,3	14**	21,5	0	0
– тяжелой степени	4†	17,4	6	9,2	0	0

* Достоверные различия между 1 и 2 группами.

** Достоверные различия между 2 и 3 группами.

† Достоверные различия между 1 и 3 группами.

Многоводие значительно чаще (более, чем в 3 раза) регистрировалось у пациенток, получавших многократные инъекции инсулина, по сравнению с пациентками на помпе. Выявлены статистически значимые различия между всеми группами по удельному весу многоводия ($\chi^2_{(\text{группа 1, группа 2})}=13,5$, $p<0,001$; $\chi^2_{(\text{группа 1, контроль})}=4,6$, $p<0,05$; $\chi^2_{(\text{группа 2, контроль})}=33,5$, $p<0,001$). Также в группе женщин, получавших МПИИ, чаще, чем в основной группе отмечалось выраженное многоводие. Не выявлено достоверных различий по удельному весу выраженного многоводия между группой пациенток на помпе и остальными группами, имеются достоверные различия по данному показателю между второй и третьей группами ($\chi^2_{(\text{группа 1, группа 2})}=2,3$, $p>0,05$; $\chi^2_{(\text{группа 1, контроль})}=1,4$, $p>0,05$; $\chi^2_{(\text{группа 2, контроль})}=5,9$, $p<0,05$). Эти значения подтверждены данными УЗИ. Так, максимальный индекс амниотической жидкости (ИАЖ) во время беременности составил в группе женщин на помпе 171,0 (156,0–190,0) мм и был достоверно ниже, чем в группе сравнения — 218,0 (175,0–270,0) мм, в контрольной группе максимальный ИАЖ составил 152,0 (142,0–161,0) мм. Также выявлены статистически значимые различия по уровню максимального ИАЖ между группами пациенток с СД и группой здоровых женщин: $U_{\text{группа 1, группа 2}}=381,5$, $p<0,001$; $U_{\text{группа 1, контроль}}=177,0$, $p<0,01$; $U_{\text{группа 2, контроль}}=248,5$, $p<0,001$. Следует отметить, что многоводие у беременных на помпе развивалось позже (36,0 (29,0–37,0) недель), чем у пациенток, получающих МПИИ (30,0 (28,0–33,0) недель), хотя достоверных различий по данному показателю между группами пациенток с диабетом не выявлено: $U_{\text{группа 1, группа 2}}=69,5$, $p>0,05$.

По доле ХВГП не отмечено существенных различий между основной группой и группой сравнения, хотя гипоксия плода реже выявлялась у пациенток на помпе, выявлены статистически значимые различия по данному показателю между группами пациенток с СД и группой здоровых женщин ($\chi^2_{(\text{группа 1, группа 2})}=2,2$, $p>0,05$; $\chi^2_{(\text{группа 1, контроль})}=8,0$, $p<0,01$; $\chi^2_{(\text{группа 2, контроль})}=23,7$, $p<0,001$).

В группах пациенток на помпе и здоровых встречалась гипоксия плода только легкой степени, тогда как в группе сравнения регистрировалась гипоксия плода как легкой, так и средней степени, достоверно чаще, чем в группе здоровых женщин. ХВГП проявлялась у пациенток на помпе достоверно позже (35,0 (33,0–37,0) недель) по сравнению с пациентками, получавшими МПИИ (33,0 (32,0–35,0) недели), у здоровых женщин данная патология развивалась достоверно позже, чем у женщин с СД, в сроке доношенной беременности (39,0 (38,0–40,0) недель): $U_{\text{группа 1, группа 2}}=147{,}5$, $p<0{,}05$; $U_{\text{группа 1, контроль}}=8{,}5$, $p<0{,}05$; $U_{\text{группа 2, контроль}}=16{,}0$, $p<0{,}01$. Достоверные различия между группами пациенток с диабетом и группой здоровых женщин обусловлены первичным диабетическим поражением артериальной системы беременной матки (в частности спиральных артерий), которое идентично диабетической ангиопатии в других органах и системах, при этом улучшение компенсации углеводного обмена при помповой инсулинотерапии способствовало повышению компенсаторных реакций в системе мать-плацента-плод, в связи с чем признаки плацентарной недостаточности и гипоксии плода развивались достоверно позже, чем в группе сравнения.

Гестоз достоверно реже (в 1,7 раза) регистрировался у пациенток на помпе по сравнению с пациентками, получавшими многократные инъекции инсулина. Существенные различия между группами пациенток на помпе и здоровых женщин не выявлены, тогда как между группой женщин, получавших МПИИ, и группой здоровых женщин отмечены достоверные различия ($\chi^2_{\text{(группа 1, группа 2)}}=5{,}1$, $p<0{,}05$; $\chi^2_{\text{(группа 1, контроль)}}=1{,}7$, $p>0{,}05$; $\chi^2_{\text{(группа 2, контроль)}}=16{,}0$, $p<0{,}001$). Высокий удельный вес тяжелых форм гестоза в группе пациенток на помпе объясняется тем, что помповая терапия проводилась пациенткам, изначально имеющим тяжелую диабетическую нефропатию, осложненную почечной недостаточностью и хроническим пиелонефритом, сопровождающиеся протеинурией, гипертензией. Гестоз манифестировал довольно рано в группах женщин с СД: в 32,0 (25,0–35,0) недели в основной группе, в 32,0 (29,0-34,0) недели в группе сравнения и в сроке доношенной беременности у здоровых женщин — в 38,0 (37,0–40,0) недель. Выявленные статистически значимые различия между группами пациенток с СД и контрольной группой по сроку начала развития гестоза связаны с тяжестью основного заболевания: $U_{\text{группа 1, группа 2}}=226{,}0$, $p>0{,}05$; $U_{\text{группа 1, контроль}}=6{,}5$, $p<0{,}01$; $U_{\text{группа 2, контроль}}=12{,}0$, $p<0{,}001$.

Результаты анализа сроков родоразрешения обследуемых пациенток показывают, что в сроки доношенной беременности были родоразрешены 18 (78,3%) пациенток, получавших инсулинотерапию в режиме НПИИ, из них 3 (13,04%) в сроке свыше 39 недель, тогда как в группе женщин, получавших МПИИ, 41 (63%) пациентка была родоразрешена досрочно в связи с различными осложнениями. Женщины контрольной группы досрочно не родоразрешались.

Сроки родоразрешения для всех классов СД (согласно классификации P. White, 1978 г.) у пациенток на помпе были значительно выше по сравнению с пациентками, получавшими МПИИ, для классов C, D, F — достоверно выше. В основной группе досрочно были родоразрешены лишь пациентки с самыми тяжелыми классами СД — F-R и T. Срок родоразрешения пациенток с тяжелыми

классами СД (F, R, F-R и T) составил, по данным ретроспективного анализа за 2006–2008 гг.,— 237,0 (221,0–243,0) дней, у пациенток, получавших МПИИ,— 248,0 (231,0–259,0) дней, у пациенток на помпе — 262,0 (252,0–268,0) дня. Срок родоразрешения пациенток с тяжелыми классами СД, получавших помповую инсулинотерапию, был достоверно выше, чем у пациенток, получавших МПИИ: $U_{\text{группа 1, группа 2}}=46{,}5$, $p<0{,}05$.

Выводы. Таким образом, помповая инсулинотерапия во время беременности позволила достичь лучшей компенсации углеводного обмена, увеличить сроки родоразрешения и снизить частоту акушерских осложнений.

Литература

1. Дедов, И.И. Сахарный диабет: развитие технологий в диагностике, лечении и профилактике: пленарная лекция / И.И. Дедов // Сахарный диабет. — 2010. — № 3. — С. 6–13.

2. Managing preexisting diabetes for pregnancy: summary of evidence and consensus recommendations for care / Am. Diabetes Assoc ; J.L. Kitzmillr [et al.] // Diabetes Care. — 2008. — Vol. 31, № 5. — P. 1060–1079.

3. Фёдорова, М.В. Сахарный диабет, беременность и диабетическая фетопатия / М.В. Фёдорова, В.И. Краснопольский, В.А. Петрухин. — М. : Медицина, 2001. — 288 с.

4. Benefits, risks, costs, and patient satisfaction associated with insulin pump therapy for the pregnancy complicated by type 1 diabetes mellitus / S.G. Gabbe [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2000. — Vol. 182, № 6. — P. 1283–1291.

5. European Association of Perinatal Medicine. Diabetes and Pregnancy Evidence Based Update and Guidelines /ed. by M. Hod, M. Capparato. — Prague, 2006. — 51 p.

6. Тиселько, А.В. Круглосуточное мониторирование глюкозы и помповая инсулинотерапия у больных сахарным диабетом во время беременности / А.В. Тиселько, О.Ю. Волгина // Журн. акушерства и женских болезней. — 2011. — Т. 60, № 3. — С. 141–147.

7. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting insulin analog glargine, NPH insulin and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro / M. Lepore [et al.]. // Diabetes. — 2000. — Vol. 49, № 12. — P. 2142–2148.

Поступила 13.11.2012

THE STATE OF GLUCOSE METABOLISM DURING PREGNANCY IN DIFFERENT METHODS OF INSULIN THERAPY IN WOMEN WITH DIABETES MELLITUS TYPE 1

Pankratova O.A.[1], Rimashevski V.V.[2]

[1]Republican Scientific Practical Centre «Mother and Child»;
[2]Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

Summary. The work justifies the benefits of insulin pump therapy for pregnant women with type 1 diabetes. 119 women were examined, 23 of them received insulin pump therapy for diabetes mellitus type 1.

Keywords: diabetes mellitus type 1, pregnancy, complications.

СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ПРОГНОЗУ ИСХОДА БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ ДЛЯ МАТЕРИ И ПЛОДА ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Секержицкая Л.А.[1], Римашевский В.В.[2] , Демидова Р.Н.[1]

[1]Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»;
[2]Белорусская медицинская академия последипломного образования,
Минск, Беларусь

Резюме. Беременные женщины с избыточной массой тела, ожирением составляют группу высокого риска по развитию метаболического синдрома, гестационного сахарного диабета. Современный подход к ведению беременности и родов у женщин с метаболическим синдромом позволит выработать оптимальную тактику ведения беременных женщин с данной патологией с применением нефармакологических и фармакологических методов коррекции инсулинорезистентности. Применение в акушерстве и гинекологии разработанных критериев прогноза исхода беременности и родов при метаболическом синдроме позволит снизить частоту акушерских осложнений, прогнозировать исход беременности и родов, что будет способствовать снижению неблагоприятных исходов для матери и плода.

Ключевые слова: инсулинорезистентность, метаболический синдром, беременные.

Введение. В последнее десятилетие вырос интерес врачей разных специальностей к группе заболеваний, в основе которых лежит развитие инсулинорезистентности. Предметом исследований и дискуссий в медицинском научном мире является метаболический синдром, распространенность которого можно считать эпидемией — этим недугом с наличием у пациентов сочетания артериальной гипертензии, ожирения, дислипидемии, инсулиннезависимого сахарного диабета или пониженной толерантности к глюкозе, являющихся факторами риска развития атеросклероза, по данным различных авторов, страдает 5–20% взрослого населения планеты [1, 2].

В настоящее время проблема ведения беременности и родов у женщин с метаболическим синдромом актуальна во всем мире. Нормально протекающая беременность сопровождается глубокими метаболическими изменениями организма матери, которые нередко переходят в патологические состояния. При физиологически протекающей беременности происходит постепенное увеличение резистентности к инсулину, что выражается в снижении действия инсулина на 50% в конце III триместра. Наличие физиологической инсулинорезистентности и сохранность компенсаторных механизмов обеспечивает нормальное развитие беременности. У женщин с наследственной неполноценностью инсулярного аппарата или при существовании каких-либо сбоев механизмов компенсации увеличение степени инсулинорезистентности будет способствовать переходу физиологической инсулинорезистентности в патологическую и приводить как к развитию осложнений беременности, так и к различным метаболическим нарушениям [3, 4].

В число основных компонентов метаболического синдрома входит ожирение, а число женщин с ожирением и избыточной массой тела, включая беременных, прогрессивно возрастает. Распространенность ожирения среди беременных составляет 15–38% [5, 6]. Ежегодно доля рожавших женщин с нарушением углеводного обмена в Республике Беларусь составляет 1,5–2% от общего числа родов. Беременные женщины с избыточной массой тела, ожирением составляют группу высокого риска по развитию метаболического синдрома, гестационного сахарного диабета. Частота и тяжесть осложнений беременности и родов зависит от числа компонентов синдрома [7].

Течение беременности и родов у женщин с метаболическим синдромом крайне неблагоприятно сказывается на внутриутробном развитии плода, вызывая высокую частоту осложнений: угрожающий выкидыш в I и во II триместрах — 65,5 и 54% соответственно, поздний гестоз — 30%, хроническую плацентарную недостаточность — 31%, синдром задержки роста плода — 24%, крупный плод — 6%, многоводие, увеличивается частота пороков развития, высока перинатальная заболеваемость и смертность [8].

На начальных стадиях метаболических изменений происходит увеличение секреции фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α). Установлена зависимость уровня ФНО-α от изменения показателей липидного метаболизма независимо от количества компонентов метаболического синдрома. Доказанная связь уровня ФНО-α с уровнями аполипопротеинов, холестерина (ХС), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и инсулинорезистентность при развитии метаболического синдрома позволяет рассматривать ФНО-α не только в качестве медиатора инсулинорезистентности, но и как фактор риска развития синдрома. При метаболическом синдроме имеет место гиперлептинемия, лептинорезистентность, гиперинсулинемия, повышение уровня фибриногена, повышение уровня триглицеридов (ТГ) более 1,7 ммоль/л, липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) 1,3 ммоль/л. Отмечено частое сочетание метаболического синдрома с тромбофилическими осложнениями [9, 10].

Таким образом, современный подход к ведению беременности и родов у женщин с метаболическим синдромом позволит выработать оптимальную тактику ведения беременных с данной патологией с применением нефармакологических и фармакологических методов коррекции инсулинорезистентности.

Целью исследования явилась разработка критериев прогноза исхода беременности и родов при метаболическом синдроме, направленных на снижение неблагоприятных исходов для матери и плода при данной патологии.

Материал и методы исследования. Обследовано и родоразрешено 50 беременных с метаболическим синдромом, получавших комплексную терапию (основная группа) и 50 здоровых пациенток контрольной группы в сроке гестации 34 и 37 недель беременности.

Средний возраст беременных в группе с метаболическим синдромом составил 31,1±0,71 года и значимо отличался ($p<0,05$) от среднего возраста пациенток контрольной группы — 27,8±0,7 года.

Среднее значение индекса массы тела беременных с метаболическим синдромом составило 39,1±0,71 кг/м^2 и имело значимое отличие ($p<0,001$)

от среднего значения у пациенток контрольной группы — 25,6±2,98 кг/м^2 соответственно.

Изучение состояния фетоплацентарной системы оценивали на основании результатов ультразвукового исследования плода, цветной допплерометрии, оценки двигательной активности плода, биофизического профиля плода в динамике беременности (34 и 37 недель) с использованием УЗ-аппарата Voluson 730.

Лабораторные исследования включали: общее лабораторное обследование согласно протоколам; гормонометрия (прогестерон, кортизол, пролактин, плацентарный лактоген); С-пептид, лептин, ФНО-α, иммунореактианый инсулин (ИРИ), ИФР-1.

Анализ полученных результатов выполнялся при помощи компьютерного пакета программ STATISTICA (версия 6,0) и стандартного приложения Microsoft Office Excel (2007).

Результаты исследования и обсуждение. Показатели общего анализа крови в группах обследованных беременных значимого отличия не имели (p>0,05). Уровень гликированного гемоглобина (Hb A1c) был несколько выше у пациенток с метаболическим синдромом. Отмечено повышение Hb A1c в 34 недели с 17,5% до 22,6% в 37 недель беременности у пациенток с метаболическим синдромом в сравнении с беременными из контрольной группы. Отсутствие значимых отличий (p>0,05) гликированного гемоглобина в группах по данному показателю связано с медикаментозной компенсацией состояния беременных.

Результаты биохимического анализа крови в основной и контрольной группе беременных представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Биохимические показатели крови в обследованных группах беременных

Показатели	Срок гестации 34 недели		Срок гестации 37 недель	
	основная группа (n=50)	контрольная группа (n=50)	основная группа (n=42)	контрольная группа (n=50)
Глюкоза (моль/л)	5,2±0,21	3,4±0,11	4,9±0,18	3,9±0,12
ТГ (ммоль/л)	3,3±0,48*	1,5±0,22	3,4±0,39*	1,3±0,18
ХС (ммоль/л)	6,3±0,56*	5,2±0,55	7,4±0,68*	3,8±1,01
ЛПВП (ммоль/л)	3,3±0,86	2,9±0,09	3,4±1,43	2,5±0,36
ЛПНП (ммоль/л)	4,5±0,38	3,2±0,67	3,6±0,74	2,9±0,41
апоА (мг/дл)	464,2±31,76*	339,8±37,74	434±33,02*	348,4±34,65

* Достоверность различий до и после лечения (p<0,05).

При анализе полученных результатов выявлены значимые отличия (p<0,05) уровня ТГ, ХС и аполипопротеина А (апоА) у женщин с метаболическим синдромом в III триместре беременности.

При изучении показателей гемостаза у беременных с метаболическими нарушениями получены следующие результаты, представленные в таблице 2.

Таблица 2 — Показатели гемостазиограммы у обследованных беременных обеих групп

Показатели	Срок гестации 34 недели		Срок гестации 37 недель	
	основная группа (n=50)	контрольная группа (n=50)	основная группа (n=42)	контрольная группа (n=50)
ПТВ (с)	13,6±0,16	13,8±0,29	13,8±0,23	13,8±0,29
МНО	1,0±0,03	1,2±0,27	1,0±0,02	1,1±0,04
АПТК (%)	91,2±4,36	86,7±4,62	92,6±4,73	89,8±4,91
Фибриноген (г/л)	6,1±0,13*	5,3±0,21	6,7±0,14*	5,3±0,24
АПТВ (с)	27,9±0,48	28,8±0,78	28,7±0,67	39,7±0,97
ТВ (с)	14,7±0,41	14,4±0,31	14,3±0,34	14,2±0,20

* Достоверность различий до и после лечения ($p<0,05$).

У беременных с метаболическим синдромом отмечается значимое увеличение фибриногена ($p<0,05$) в сроке гестации 37 недель при других стабильных показателях гемостазиограммы.

Гормональный статус у беременных с метаболическим синдромом и контрольной группе представлен в таблице 3.

Таблица 3 — Гормонометрические исследования в динамике беременности у обследованных пациенток с метаболическим синдромом и в контрольной группе

Показатели	Срок гестации 34 недели		Срок гестации 37 недель	
	основная группа (n=50)	контрольная группа (n=50)	основная группа (n=42)	контрольная группа (n=50)
Прогестерон (нг/мл)	67,2±11,12*	174,5±33,63	66,3±10,43*	176,8±34,38
Кортизол (нг/мл)	547,8±43,34	486,6±43,4	467,3±83,92	546,2±42,91
Пролактин (нг/мл)	146,5±11,93	163,4±6,56	121,4±21,45	167,3±9,32
Плацентарный лактоген (мг/л)	3,7±0,32*	5,4±0,23	3,8±0,32*	6,4±0,97
ИРИ (мкМЕ/мл)	63,6±34,31	63,2±38,23	26,4±8,87	45,6±11,24
С-пептид (нг/мл)	0,4 ±0,03*	0,2±0,01	0,5±0,06*	0,2±0,01
ИФР-1 (нг/мл)	398,7±31,42	406,6±31,64	454,4±41,17	379,8±28,42
СТГ (нг/мл)	11,3±6,11	2,8±0,46	4,2±0,20	8,9±0,34
ФНО-α (пг/мл)	61,6±17,8*	26,6±4,41	72,4±32,31*	21,8±9,41
Лептин (нг/мл)	41,7±6,35*	29,2±3,82	48,9±7,87*	23,5±7,31

* Достоверность различий до и после лечения ($p<0,05$).

Зарегистрированы изменения уровня гормонов беременности, так и гормонов, ответственных за общий метаболизм. У беременных с метаболическим синдромом отмечается значимо низкий уровень ($p<0,05$) прогестерона и плацентарного лактогена и более высокий уровень ($p<0,05$) ФНО-α и лептина. Полученные результаты подтверждают, что повышение ФНО-α и лептина приводит к снижению прогестерона и плацентарного лактогена, что способствует формированию фетоплацентарной недостаточности.

Изучены особенности функционирования маточно-плацентарной системы у обследованных беременных по данным допплерометрии, биофизического

профиля плода и фетометрии. Показатели допплерометрии в основной и контрольной группах существенно не различались в сроке гестации 34 и 37 недель.

В обследуемых группах пациенток проведена оценка основных фетометрических показателей плода. Средние показатели фетометрии плодов, развивавшихся на фоне метаболического синдрома, не имели значимого отличия от пациентов контрольной группы в аналогичном сроке беременности ($p>0,05$).

В основной группе зарегистрированы 3 случая макросомии плода и 12 случаев гипотрофии плода. Осложнения, возникшие во время беременности, у пациенток обследуемых групп представлены в таблице 4.

Таблица 4 — Осложнения беременности у пациенток основной и контрольной групп

Нозологическая форма	Основная группа (n=50)	Контрольная группа (n=50)
Хроническая фетоплацентарная недостаточность	46 (92%)	2 (4%)
Многоводие	13 (25,8%)	0
Угроза прерывания беременности	10 (20%)	5 (10%)
Поздний гестоз	9 (18%)	2 (4%)
Инфекция мочеполовой системы	3 (5,7%)	1 (2%)
Макросомия	3 (5,7%)	0
Гипотрофия плода	12 (22,9%)	0

У беременных основной группы одновременно отмечалось несколько нозологических форм осложнения течения беременности. Хроническая фетоплацентарная недостаточность в основной группе встречалась в 23 раза чаще, чем в контрольной группе, угроза прерывания беременности — в 2 раза чаще, поздний гестоз — в 4,5 раза чаще, инфекция мочеполовой системы — в 1,5 раза чаще; такие осложнения беременности как многоводие, гипотрофия, макросомия плода в контрольной группе пациентов не встречались.

Все беременные контрольной группы были родоразрешены в сроке гестации 39–40 недель. Пациентки основной группы родоразрешены досрочно в 17% случаев.

В 40% случаев беременные основной группы были родоразрешены путем кесарева сечения. В контрольной группе пациентов оперативное родоразрешение составило 13%. Показаниями для оперативного родоразрешения женщин контрольной группы послужили оперированная матка и слабость родовой деятельности. Показания к оперативному родоразрешению у беременных основной и контрольной группы представлены в таблице 5.

У женщин основной группы масса новорожденных при родоразрешении составила 3150,8±112,57 г и была значимо ниже ($p<0,05$), чем в контрольной группе пациентов — 3420,6±118,62 г, что связано с имевшей место гипотрофией плода в группе беременных с метаболическим синдромом.

Оценка новорожденных по шкале Апгар от матерей с метаболическим синдромом на первой минуте составила 7,4±0,22 балла, на пятой — 7,7±0,15, в контрольной группе на первой минуте — 8±0,19 балла, на пятой — 8,9±0,17 балла.

Таблица 5 — Показания для оперативного родоразрешения у беременных основной и контрольной группы

Осложнения беременности	Основная группа (n=50)	Контрольная группа (n=50)
Хроническая фетоплацентарная недостаточность, ст. декомпенсации	9 (18%)	0
Поздний гестоз	9 (18%)	0
Слабость родовой деятельности	5 (10%)	3 (5%)
Клинически узкий таз	6 (12%)	0
Острое многоводие	1 (2%)	0
Оперированная матка	3 (5%)	4 (8%)

По результатам корреляционного анализа зарегистрированы: прямая взаимосвязь средней силы между массой тела новорожденного и оценкой по шкале Апгар на первой минуте (r=0,59), прямая взаимосвязь средней силы между массой новорожденного и оценкой по Апгар на пятой минуте (r=0,54), а также прямая взаимосвязь средней силы между массой новорожденного и сроком родоразрешения (r=0,64).

Заключение. Таким образом, беременные с избыточной массой тела, ожирением составляют группу высокого риска по развитию метаболического синдрома. Среднее значение индекса массы тела пациенток основной группы составило 39,1±0,71 кг/м^2 и имело значимое отличие (p<0,001) от такового у беременных контрольной группы — 25,6±2,98 кг/м^2.

Во время беременности у женщин с метаболическим синдромом имели место такие осложнения, как хроническая фетоплацентарная недостаточность, острое многоводие, поздний гестоз, гипотрофия плода, макросомия плода.

При анализе результатов лабораторных исследований у пациенток с метаболическим синдромом отмечено повышение уровня Hb A1c, ХС, ТГ, снижение уровня апоА, повышение концентрации фибриногена, снижение уровня прогестерона и плацентарного лактогена, а также повышение уровня ФНО-а и лептина в крови.

На основании результатов обследования беременных с метаболическим синдромом разработаны критерии прогноза исхода беременности и родов для матери и плода.

Критерии прогноза исхода беременности и родов для матери и плода при метаболическом синдроме:

1. Избыток массы тела более 12%.

2. Наличие артериальной гипертензии.

3. Развитие акушерских осложнений: хроническая фетоплацентарная недостаточность, острое многоводие, поздний гестоз беременных, гипотрофия плода.

4. Лабораторные критерии:

- повышение уровня Hb A1c в крови (более 5,7%);

- повышение уровня ХС (более 5,2 ммоль/л), ТГ (более 1,5 ммоль/л) и снижение уровня апоА (339,8 мг/дл) в крови;

- повышение концентрации фибриногена в крови (выше 5,0 г/л);

- снижение уровня прогестерона (ниже 174,5 нг/мл) и плацентарного лактогена (ниже 5,4 мг/л), повышение уровня ФНО-а (более 26,6 пг/мл) и лептина в крови (более 29,2 нг/мл).

Литература

1. Ройтберг, Г.Е. Роль инсулинорезистентности в диагностике метаболического синдрома / Г.Е. Ройтберг, Т.И. Ушакова, Ж.В. Дорош // Кардиология. — 2004. — № 3. — С. 94–101.

2. Зимин, Ю.В. Происхождение, диагностическая концепция и клиническое значение синдрома инсулинорезистентности или метаболического синдрома / Ю.В. Зимин // Кардиология. — 1998. — № 6. — С. 71–81.

4. Серов, В.Н. Метаболический синдром: гинекологические проблемы / В.Н. Серов // Акушерство и гинекология. — 2006. — Прил. — С. 9–10.

5. Мохорт, Т.В. Лечение сахарного диабета 2 типа / Т.В. Мохорт, Е.В. Богомазова // Здравоохранение. — 2009. — № 6. — С. 64–67.

Поступила 29.10.2012

MODERN APPROACH TO PROGNOSING THE OUTCOME OF PREGNANCY AND CHILDBIRTH FOR MOTHER AND FETUS IN METABOLIC SYNDROME

Sekerzhitskaya L.A.[1], Rimashevskij V.V.[2], Demidova R.N.[1]

[1]Republican Scientific Practical Centre «Mother and Child»;
[2]Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

Summary. There were studied pregnant women with overweight, obesity, high risk of metabolic syndrome development and gestational diabetes. The modern approach to the management of pregnancy and childbirth in women with metabolic syndrome gives the optimal tactics with the use of non-pharmacological and pharmacological correction of insulin resistance. The use in obstetrics and gynecology will reduce the frequency of obstetric complications to predict the outcome of pregnancy and childbirth. It will help to reduce the adverse outcomes for mother and fetus.

Keywords: insulin resistance, metabolic syndrome, pregnant women.

ОСОБЕННОСТИ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КРОВОТОКА У БЕРЕМЕННЫХ С ЗАДЕРЖКОЙ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ ПЛОДА

Семенчук В.Л., Ващилина Т.П.

Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

Резюме. Представлены данные изучения особенностей фетоплацентарного кровотока у беременных с задержкой внутриутробного развития плода

(ЗВУР). Обследовано 53 беременных со ЗВУР плода. Оценивали индексы резистентности (ИР) в артерии пуповины до и после консервативной терапии ЗВУР плода, а также в зависимости от степени и формы ЗВУР, исходы беременности и состояние детей при рождении. Это позволило выявить закономерность изменения ИР артерии пуповины в зависимости от степени и формы ЗВУР плода.

Ключевые слова: задержка внутриутробного развития плода, фетоплацентарный кровоток, беременность.

Введение. Задержка внутриутробного развития плода (ЗВУР) имеет большой удельный вес в структуре причин перинатальной заболеваемости [1]. В настоящее время нет определенной тактики ведения беременности и родов у данной группы пациентов. Кривые скорости кровотока в артерии пуповины плода несут информацию непосредственно о состоянии сосудистой резистентности плаценты, что имеет большое значение в адекватной оксигенации и трофике плода [2]. Многообразие причин и влияние их на плод на разных сроках внутриутробного периода обуславливают гетерогенность патогенеза ЗВУР плода [3]. Гемодинамические нарушения в системе мать-плацента-плод являются ведущим патогенетическим механизмом нарушения состояния и развития плода при различных осложнениях беременности [4, 5]. Одной из задач, которая поможет определить тактику ведения беременности и родов у женщин со ЗВУР, является определение особенностей фетоплацентарного кровотока (ФПК) у беременных с данной патологией.

*Цель работы: п*ровести сравнительный анализ индексов резистентности в артериях пуповины у беременных с разными формами ЗВУР и степенью развития данной патологии.

Материал и методы. С целью изучения особенностей ФПК у беременных со ЗВУР плода было выделено две группы: основная группа — 53 беременных со ЗВУР, и контрольная группа — 58 беременных без ЗВУР. Исследование проводилось по принятой методике определения ФПК в пуповине датчиком в режиме допплер с использованием ультразвуковых аппаратов экспертного класса марки «Siemens» (Германия) и «Voluson 730» (США). Статистическая обработка результатов производилась с использованием программ STATISTICA for Windows (версия 6.1) и Microsoft Excel 2002.

Средний возраст беременных основной группы составил 28±0,7 года, контрольной группы — 27±0,5. Первородящими в основной группе были 44 (73,0%) женщины, в группе контроля — 23 (58,0%). Повторнородящими в основной группе были 16 (27,0%) женщин, в контрольной группе — 16 (27,0%). Таким образом, группы однородны по возрасту, значительных различий по удельному весу первобеременных и повторнобеременных в основной и контрольной группах не выявлено ($\chi^2_{(\text{основная группа, контроль})}=2,70$, $p>0,05$). Отягощенный акушерский анамнез в основной группе имели 44 (73,0%) женщины, в контрольной группе — 26 (65,0%) ($p<0,05$). Беременность была запланированной у всех женщин.

Выявлено случаев гинекологической патологии в основной группе: уреаплазмоз — 6 (10,0%), хламидиоз — 2 (3,3%), микоплазмоз — 2 (3,3%), киста яичника — 2 (3,3%), эрозия шейки матки — 15 (25,0%), миома матки — 4

(6,7%), кондиломатоз вульвы — 2 (3,3%), дисфункция яичников в анамнезе — 2 (3,3%), первичное бесплодие в анамнезе — 1 (1,7%), эндометриоз — 1 (1,7%), полип цервикального канала — 2 (3,3%), хронический аднексит — 1 (1,7%), хроническая герпетическая инфекция — 2 (3,3%).

У беременных со ЗВУР плода выявлены следующие сопутствующие экстрагенитальные патологии: заболевания сердечно-сосудистой системы — 9 (15%) случаев, в т.ч. артериальная гипертензия — 5 (8,3%), хроническая ревматическая болезнь сердца — 1 (1,7%), врожденный порок сердца — 1 (1,7%), миокардиодистрофия — 1 (1,7%), малая аномалия развития сердца — 1 (1,7%); заболевания почек — 6 (10%), в т.ч. хронический пиелонефрит — 5 (8,3%), хронический гломерулонефрит — 1 (1,7%); наследственная тромбофилия — 2 (3,3%); острые респираторные заболевания во время беременности — 12 (20%); бронхиальная астма — 1 (1,7%); хронические инфекции носоглотки — 6 (10%); заболевания щитовидной железы — 9 (15,0%); варикозная болезнь вен нижних конечностей — 3 (5%); заболевания глаз (в т.ч. миопия, астигматизм) — 12 (20%); гестационный сахарный диабет — 1 (1,7%); экзогенно-конституционное ожирение — 2 (3,3%); анорексия — 1 (1,7%); хроническая анемия — 2 (3,3%); заболевания желудочно-кишечного тракта — 4 (6,7%), в т.ч. хронический гастрит — 1 (1,7%), хронический холецистит — 1(1,7%), язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки — 1 (1,7%), неспецифический язвенный колит — 1 (1,7%); заболевания опорно-двигательного аппарата — 5 (8,3%), в т.ч. остеохондроз позвоночника — 1 (1,7%), сколиоз — 2 (3,3%), остеомиелит в анамнезе — 1 (1,7%), ювенильный ревматоидный артрит — 1 (1,7%); склеродермия — 1 (1,7%).

Осложнения во время данной беременности в основной группе: угроза прерывания беременности — 20 (30%) случаев, хроническая фетоплацентарная недостаточность — 47 (78%), ОРЗ — 12 (20%), гестоз — 11 (18,3%), олигогидрамнион — 6 (10%), истмико-цервикальная недостаточность — 3 (5%).

Все пациентки основной группы родоразрешены. Среди показаний к оперативному родоразрешению в группе беременных со ЗВУР плода превалировала декомпенсация хронической ФПН, а также отсутствие эффекта от ее лечения, выявленная у 20 (33%) пациенток. На втором месте по частоте оперативного родоразрешения находилось смешанное ягодичное предлежание плода, диагностированное в 13 (22%) случаях. Неполноценность рубца на матке явилась показанием к оперативному родоразрешению в 10 (17%) случаях. Пациентки с гестозом различной степени тяжести были родоразрешены абдоминальным путем в 6 (10%) случаях. В 18% случаях операция кесарево сечение выполнялась по сочетанным показаниям. При сравнении родоразрешенных беременных со ЗВУР плода через естественные родовые пути и посредством оперативного вмешательства установлено следующее: средний срок гестации при родоразрешении через естественные родовые пути был достоверно больше, чем в группе пациенток, родоразрешенных путем кесарева сечения (276±1,8 и 245±4,1 дня соответственно, $p<0,01$). Средняя масса новорожденных в группе беременных, родоразрешенных через естественные родовые пути, составила 2611±52,8 г, что достоверно выше, чем в группе оперативного родоразрешения – 1824±121,5 г ($p<0,01$).

Состояние детей при рождении оценивалось по шкале Апгар. Так, новорожденные с задержкой внутриутробного развития на первой минуте жизни получили по шкале Апгар 6,6±0,43 балла, а на пятой минуте — 6,9±0,44, в контрольной группе все дети на первой минуте получили по шкале Апгар 8 баллов, на пятой — 8,4±0,16 балла ($p<0,05$).

Результаты исследования и обсуждение. В основной группе нарушение фетоплацентарного кровотока (ФПК) диагностировано у 23 (44,6%) беременных. В группе контроля было выявлено нарушение ФПК у 5 (10%) беременных. Это подтверждает, что в некоторых случаях имеется несоответствие степени задержки внутриутробного развития плода и степени тяжести плодовой гемодинамики, что связано с разными адаптационными способностями плодов [3].

В дальнейшем всем женщинам было проведена консервативная терапия задержки внутриутробного развития плода согласно действующим клиническим протоколам. После лечения состояние фетоплацентарной системы в обеих группах оценивалось по индексу резистентности (ИР) в артерии пуповины. Допплерометрические показатели по ИР в основной и контрольной группах имели значительные различия ($p<0,05$). Так, значение индексов ИР в артерии пуповины плода в группе беременных со ЗВУР были выше вследствие снижения диастолического компонента кривых скоростей кровотока.

В группе беременных со ЗВУР плода значимо чаще отмечались выраженные нарушения фетоплацентарного кровотока по сравнению с группой контроля ($p<0,01$). При анализе значений индексов резистентности в артерии пуповины в группе беременных со ЗВУР плода до и после проведенной консервативной терапии, не было выявлено значимых различий ($p<0,05$). В таблице 1 приведены значения индексов резистентности в артерии пуповины до и после лечения в основной группе.

Таблица 1 — Индекс резистентности в артерии пуповины в основной группе до и после лечения

Группы	ИР, M±m
До начала лечения ЗВУР (основная)	0,70±0,021*
После лечения ЗВУР (основная)	0,69±0,027*
Контрольная группа	0,57±0,019

* Статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой (U-test), $p<0,05$.

С целью детального изучения состояния фетоплацентарного кровотока в основной группе были оценены значения индексов резистентности в артерии пуповины до и после лечения в группах пациенток с разными формами ЗВУР и с разной степенью тяжести ЗВУР. Для этого пациентки основной группы были разделены на две подгруппы: беременные с симметричной и асимметричной ЗВУР плода вне зависимости от степени тяжести данной патологии. В таблице 2 приведены индексы резистентности в артерии пуповины у пациенток с симметричной и асимметричной формами ЗВУР плода до и после лечения.

Таблица 2 — Индексы резистентности в артерии пуповины у пациенток с симметричной и асимметричной формами ЗВУР плода до и после лечения

Индекс резистентности в артерии пуповины, M±m	Группа контроля, n=58	Симметричная форма ЗВУР плода, n=20	Асимметричная форма ЗВУР плода, n=38
ИР до начала лечения ЗВУР	0,57±0,019	0,69±0,037*	0,70±0,026*
ИР после лечения ЗВУР		0,67±0,045*	0,70±0,034*

* Статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой (U-test), $p<0,05$.

Индексы резистентности до и после лечения ЗВУР достоверно не различались при симметричной и асимметричной формах ЗВУР плода. Однако их значения были достоверно выше по сравнению с группой контроля.

Были оценены индексы резистентности в артерии пуповины у пациенток с различными степенями тяжести ЗВУР плода до и после лечения. Данные приведены в таблице 3.

Таблица 3 — Индексы резистентности в артерии пуповины у пациенток с различными степенями тяжести ЗВУР плода до и после лечения

Индекс резистентности в артерии пуповины, M±m	Группа контроля n=58	ЗВУР плода I степени n=28	ЗВУР плода II степени n=20	ЗВУР плода III степени n=10
ИР до начала лечения	0,57±0,019	0,66±0,030*	0,70±0,031*	0,81±0,066*, †
ИР после лечения		0,66±0,034*	0,72±0,043*	0,69±0,116*

* Статистически значимые различия по сравнению с контролем (U-test), $p<0,05$.

† Статистически значимые различия по сравнению со ЗВУР плода I степени (U-test), $p<0,05$.

При ЗВУР плода любой степени выявлено статистически достоверное увеличение индексов резистентности в артерии пуповины по сравнению с пациентками без ЗВУР плода. Причем выявлена положительная слабая корреляционная зависимость между степенью тяжести ЗВУР плода и увеличением индексов резистентности ($R=0,30$, $p<0,05$).

Выводы

1. Допплерометрические показатели у пациенток со ЗВУР плода независимо от степени тяжести и формы имеют более высокие значения по сравнению с пациентками без данной патологии. После проведенной консервативной терапии, направленной на улучшение ФПК, значения допплерометрических индексов не изменяются.

2. Любые нарушения кровотока в артерии пуповины плода приводят к развитию ЗВУР плода.

3. Более половины всех беременных со ЗВУР плода (37 (61%)) родоразрешены посредством кесарева сечения. Основными показаниями к оперативно-

му родоразрешению являлись декомпенсация и отсутствие эффекта от консервативного лечения хронической ФПН.

4. При оперативном родоразрешении срок беременности и масса новорожденных при рождении были достоверно меньше, чем при родоразрешении через естественные родовые пути. Более низкая оценка новорожденных со ЗВУР по шкале Апгар при оперативном родоразрешении свидетельствует в пользу правильности выбора метода родоразрешения.

Литература

1. Илькевич, Н.Г. Задержка внутриутробного развития плода как проблема перинатологии / Н.Г. Илькевич, Е.М. Марочкина, О.Г. Дражина // ARS medica. Искусство медицины. — 2010. — № 3. — С. 39–46.

2. Юдина, Е.В. Основы пренатальной диагностики / Е.В. Юдина, М.В. Медведев. — М. : Реальное время, 2002. — 184 с.

3. Керимова, З.М. Внутриутробная задержка роста плода. Принципы ведения беременности и родов : автореф. дис. … канд. мед. наук / З.М. Керимова. — М., 2002. — 25 с.

4. Risk factors for intrauterine growth restriction: a comparison between two Brazilian cities / V.M. de Farias Aragao [et al.] // Pediatr. Res. — 2005. — Vol. 57, № 5, pt. 1. — P. 674–679.

5. Tan, T.Y. Intrauterine growth restriction / T.Y. Tan, G.S. Yeo // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. — 2005. — Vol. 17, № 2. — P. 135–142.

Поступила 01.11.2012

PECULIARITIES OF FETOPLACENTAL BLOOD FLOW IN PREGNANT WOMEN WITH THE RETARDATION OF FETUS DEVELOPMENT

Semenchuk V.L., Vaschilina T.P.

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

Summary. There was done the analysis of 53 pregnancies with retardation of the fetus development, the analysis of fetoplacental blood flow in the arteria umbelicalis before and after the therapy.

Keywords: pregnancy, the retardation of fetus development, fetoplacental blood flow.

ОЦЕНКА ИНФОРМАТИВНОСТИ ИНТРАНАТАЛЬНОЙ КАРДИОТОКОГРАФИИ

Сорокина С.Э.

10-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь

Резюме. На основании анализа интранатальных кардиотокограмм 93 плодов, родившихся в срок с оценкой по шкале Апгар не ниже 7/8 баллов и благополучным течением неонатального периода, 3 интранатально погибших плодов с гестационным возрастом более 37 недель и 16 плодов, переведенных после рождения в отделение реанимации и погибших от асфиксии в неона-

тальном периоде, проведена оценка информативности использования в родах кардиотокографических критериев. Выявлено, что регистрация ритма со сниженной вариабельностью, а также децелераций, особенно поздних, является фактором риска асфиксии плода в родах и гибели его в перинатальный период. В то же время в 21% случаев гибели плода в перинатальный период изменения при интранатальной кардиотокографии не регистрируются.

Ключевые слова: кардиотокография, роды, гипоксия плода, интранатальная гибель плода, перинатальная смертность.

Введение. Продолжительность родов составляет менее 1% длительности перинатального периода. Однако, в 2010 г., на долю интранатальной гибели плодов в Беларуси приходилось 10,4% случаев перинатальной смертности. Значительная часть случаев гибели плода в интранатальном периоде зависит от ведения родов и связывается с профессионализмом медиков, и это объясняет важность адекватной оценки состояния плода в родах.

Одним из методов оценки «самочувствия» плода является кардиотокография (КТГ). В настоящее время достаточно полно разработаны критерии оценки состояния плода во время беременности [1], однако при родовом стрессе, когда происходит напряжение функционирования систем жизнеобеспечения плода и «переход» его в состояние интранатальной гибернации, оценка состояния плода с помощью этих критериев не всегда результативна.

Целью исследования была оценка информативности использования в родах таких кардиотокографических критериев, как базальная частота сердечных сокращений, вариабельность сердечного ритма и регистрация децелераций.

Материалы и методы. Проведена оценка интранатальных кардиотокограмм 93 плодов, родившихся в срок с оценкой по шкале Апгар не ниже 7/8 баллов и благополучным течением неонатального периода, 3 интранатально погибших плодов с гестационным возрастом более 37 недель и 16 плодов, переведенных после рождения в отделение реанимации и погибших от асфиксии в неонатальном периоде. Кроме того, оценены 9 кардиотокограмм плодов, матери которых были родоразрешены при выявлении на КТГ признаков страдания плода.

Вторым этапом работы была проверка информативности вышеперечисленных показателей КТГ в родах (в данном случае из групп наблюдения были исключены роженицы, у детей которых впоследствии были осложнения, связанные с преждевременным рождением и РДС).

Поскольку частой причиной гипоксии плода является плацентарная недостаточность, проанализированы результаты гистологического исследования плацент после родов, во время которых при КТГ регистрировались изменения (исследования выполнялись детском отделении патологоанатомического бюро г. Минска (зав. отделением к.м.н. С.К. Клецкий, главный врач А.Ф. Пучков).

Результаты и обсуждение. При родах в срок с оценкой по шкале Апгар не ниже 7/8 баллов и благополучным течением неонатального периода (n=93) увеличение базальной частоты сердечных сокращений плода (БЧСС) до 180 уд/мин зарегистрировано в 9,7% наблюдений, снижение до 100 уд/мин — в 4,3% случаев. Снижение вариабельности сердечного ритма до 4 уд/мин отмечено в

6,4% наблюдений, до 3 уд/мин — в 2,2%. Децелерации встречались 19,6% случаев, в том числе ранние — в 8,6% от общего количества наблюдений, поздние — в 5,4%, вариабельные — в 1,1%.

При выявлении на кардиотокограмме выраженных признаков ухудшения состояния плода при доношенной беременности были родоразрешены 9 женщин, из них у 78% были отмечены различные варианты повторяющихся децелераций или проваливающегося ритма [2] — снижения частоты сердечных сокращений (ЧСС) на 30–70 уд/мин на 1–5 мин. Если эти децелерации наступали после схватки (поздние), дети рождались с оценкой по шкале Апгар на 1 и 5 минутах 3–7/7 баллов и требовали лечения асфиксии. Если децелерации были ранними, а также при снижении БЧСС до 100 уд/мин при отсутствии поздних децелераций — дети рождались с оценкой 7/8 баллов и не требовали лечения в отделении реанимации. При регистрации ритма с низкой вариабельностью (2–3 уд/мин) дети рождались в асфиксии (4–6/7 баллов) и требовали лечения.

При оценке КТГ 3 интранатально погибших плодов с гестационным возрастом более 37 недель и 16 переведенных в отделение реанимации и погибших от асфиксии в неонатальном периоде младенцев (n=19) в 21% на КТГ не регистрировались патологические признаки, по 5% случаев — повышение БЧСС до 165 или снижение ее до 110 уд/мин, в 42% — снижение вариабельности ритма ниже 4 уд/мин, причем у 21% — с плавающей БЧСС, в 16% — снижение ЧСС после схватки на 30–70 уд/мин продолжительностью 90–180 с (у 1 пациентки из них — ритм с переменной БЧСС 115–190 уд/мин), в 11% — ранние глубокие (на 60–80 уд/мин) децелерации длительностью 90–120 с. Погибали дети от асфиксии, нарушения функции ЦНС тяжелой степени, врожденной, в т.ч. аспирационной пневмонии.

Следующим этапом работы была проверка информативности вышеперечисленных показателей КТГ в родах.

При снижении вариабельности сердечного ритма плода в родах (данный признак был зарегистрирован на 18 КТГ) риск смерти плода в интранатальном периоде составил 6%, в перинатальном — 22%, частота тяжелой асфиксии плода, повлекшей за собой его интранатальную гибель или требующей лечения в отделении реанимации, — 50%, вероятность внутриутробной инфекции — 44%. Частота рождения здоровых детей — 50%.

При наличии децелераций (децелерации в родах, без учета «дип-0», были отмечены на 27 КТГ) риск гибели плода в интранатальном периоде составил 11%, в перинатальном — 22%, вероятность рождения ребенка в тяжелой асфиксии 22%, риск внутриутробной инфекции — 11%. Частота рождения здорового ребенка — 51%. При регистрации продолжительных (90 с и более) глубоких (60 с и более) децелераций (n=8) не было выявлено достоверных отличий частоты рождения детей в тяжелой асфиксии и гибели их в перинатальном периоде от общей группы плодов с децелерациями.

Поскольку частой причиной гипоксии плода является плацентарная недостаточность [3], нами проанализировано состояние плацент после родов, во время которых при КТГ регистрировались изменения. При снижении вариабельности в родах (n=26) частота нормального строения плаценты составила

всего 8%. Нарушения созревания плаценты отмечены в 42%, фиброз и гиповаскуляризация стромы — в 12%, инфаркты плаценты — в 4%, другие тромботические, ишемические и гипоксические изменения — в 19%.

При выявлении децелераций глубиной не менее 40 уд/мин и продолжительностью 60 с и более (n=12) нормальное строение плаценты выявлено в 17% наблюдений, нарушение созревания плаценты — в 58%, фиброз и склероз — в 33%, инфаркты плаценты — в 8%, ишемические и гипоксические изменения — в 25%.

Выводы. Таким образом, регистрация ритма со сниженной вариабельностью, а также децелераций, особенно поздних, является фактором риска асфиксии плода в родах и гибели его в перинатальный период. Одной из причин появления патологических маркеров при КТГ во время родов может быть нарушение функции плаценты. В то же время в 21% случаев гибели плода в перинатальный период изменения при интранатальной кардиотокографии не регистрировались, что свидетельствует о необходимости комплексной оценки состояния плода в родах и дальнейшей разработки методов интранатальной диагностики гипоксии плода.

Литература

1. Manning, F.A. Antepartum fetal evalution: development of a fetal biophysical profile / F.A. Manning, L.D. Platt, L. Sirop // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1980. — Vol. 136, № 6. — P. 787–795.

2. Сорокина, С.Э. Оценка состояния глубоконедоношенного плода. Кардиотокография / С.Э. Сорокина, С.Л. Воскресенский // Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии. — 1995. — № 2. — С. 48–57.

3. Сорокина, С.Э. Внутриматочная гипоксия плода / С.Э. Сорокина. — М. : Директ-Медиа, 2012. — 90 с.

Поступила 12.11.2012

EVALUATION OF THE INFORMATIONAL CONTENT OF INTRAPARTUM CARDIOTOCOGRAPHY

Sorokina SE

10th clinical hospital, Minsk, Belarus

Summary. There was done the analysis of intranatal cardiotocograms of 93 fetuses, born at term, with Apgar score at least 7/8 points, and prosperous during the neonatal period, 3 intrapartum dead fetuses with a gestational age of more than 37 weeks, and 16 fetusestransferred to the emergency department after birth, and the dead after asphyxia in the neonatal period. It was found that the registration rate with the reduced variability and decelerations, especially late, is a risk factor of fetal asphyxia at birth and death in the perinatal period. At the same time, in 21% of cases of fetal death in the perinatal period the changes during intrapartum cardiotocography were not registered.

Keywords: cardiotocography, birth, fetal hypoxia, intranatal fetal death, perinatal mortality.

ЗНАЧЕНИЕ СОЧЕТАННОГО ДВУХМЕРНОГО И ТРЕХМЕРНОГО ДОППЛЕРОВСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ МАТОЧНО-ПЛАЦЕНТАРНОГО КРОВОТОКА ВО ВТОРОМ И ТРЕТЬЕМ ТРИМЕСТРЕ ГЕСТАЦИИ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ СИНДРОМА ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА И ГЕСТОЗА

Фомина М.П., Дивакова Т.С.

Витебский государственный медицинский университет, Витебск, Беларусь

Резюме. С целью оптимизации прогнозирования гестоза и синдрома задержки роста плода (СЗРП) методом сочетанного двух- и трехмерного допплеровского исследования маточно-плацентарного кровотока проведен анализ исходов одноплодной маточной беременности у 74 женщин с нарушением кровотока в маточных артериях в 24–33 недели гестации (основная группа). Контрольную группу составили пациентки с физиологической беременностью, родившие здоровых доношенных детей (n=69). Развитие гестоза и СЗРП было ассоциировано с нарушением кровотока в обеих маточных артериях по данным двухмерной допплерометрии ($p<0,05$), локализацией плаценты по передней стенке матки ($p<0,001$). Сочетанное двух- и трехмерное допплеровское исследование маточно-плацентарного кровотока в 17–22 и 28–33 недели беременности является методом прогнозирования СЗРП и гестоза.

Ключевые слова: плацентарная недостаточность, маточно-плацентарный кровоток, гестоз, синдром задержки роста плода.

Введение. При физиологическом течении беременности внутренняя треть миометрия подвергается инвазии клетками трофобласта, которые мигрируют по всей длине спиральных артерий матки. Ремоделирование спиральных артерий матки с высокой резистентностью в маточно-плацентарные артерии в I триместре беременности приводит к их дилатации и снижению сопротивления, обусловливая адекватную перфузию материнской кровью межворсинчатого пространства, что оптимизирует доставку кислорода и питательных веществ к плоду [1]. Такое снижение резистентности спиральных артерий матки отражается на маточных артериях при допплеровском исследовании в виде непрерывного высокоскоростного кровотока в диастолу. Максимальная скорость дилатации маточных артерий совпадает с пиками волн плацентации и наблюдается между 8-й и 16-й неделями гестации, продолжаясь в меньшей степени до 24–26 недель беременности [2]. Резистентность кровотока в маточных артериях может незначительно снижаться на протяжении второй половины неосложненной беременности [3, 4]. Развитие тяжелых осложнений второй половины беременности (гестоз, синдром задержки роста плода) сопровождается неполноценной инвазией трофобласта в сосудистую сеть матки в I–II триместре гестации, в результате чего спиральные артерии сохраняют мышечно-эластическую оболочку, узкий просвет и высокое сопротивление току крови, что приводит к снижению перфузии межворсинчатого пространства [5, 6]. Теоретически патологическое

увеличение плацентарного сосудистого сопротивления должно выявляться на основе патологических значений индекса резистентности маточных артерий при допплеровском исследовании, что позволило бы обнаружить беременных, подверженных высокому риску развития гестоза и синдрома задержки роста плода. Однако данные исследователей не подтверждают высокую информативность допплеровского скрининга маточных артерий у беременных во II–III триместрах для оценки плацентарной дисфункции и прогнозирования у них гестационных осложнений (гестоз, СЗРП, перинатальная смертность) [7]. Это связано с несколькими причинами. Во-первых, процесс плацентации продолжается до конца II триместра беременности, что не дает возможности окончательно интерпретировать данные исследования кровотока в маточных артериях в 16–22 недели гестации [8]. Во-вторых, плацентарная недостаточность может быть обусловлена не только неполноценной инвазией трофобласта в материнские спиральные артерии, но и облитерацией плацентарных сосудов [4]. Поэтому перспективным инструментом для прогнозирования осложненной беременности и основой для оценки терапевтических возможностей своевременной коррекции этих состояний может стать метод визуализации плацентарного кровотока (как плодового, так и материнского) *in vivo* на основе 3D энергетической допплерометрии.

Цель: оптимизировать прогнозирование синдрома задержки роста плода и гестоза методом сочетанного двух- и трехмерного допплеровского исследования маточно-плацентарного кровотока во II и III триместре гестации.

Материалы и методы исследования. Проведен анализ исходов одноплодной маточной беременности у 143 пациенток в возрасте 18–40 лет, которые были разделены на основную и контрольную группы. Критерием исключения пациенток из исследуемых групп было наличие у плодов хромосомных и генных аномалий, врожденных пороков развития и гемолитической болезни. Основную группу составили 74 женщины с выявленными нарушениями кровотока в маточных артериях в 24–33 недели гестации. Количественную оценку маточно-плацентарного кровотока проводили на основе расчета индексов резистентности маточных артерий и артерии пуповины с усреднением по 3–5 кардиоциклам с учетом нормативных показателей [8]. Обнаружение значений индексов резистентности выше 95‰ для срока гестации в одной или обеих маточных артериях, артерии пуповины, нулевой или реверсный кровоток в артерии пуповины верифицировали как нарушения маточно-плацентарного кровотока согласно классификации Стрижакова А.Н. и др. [9]. Средний срок родоразрешения в основной группе составил 37,4±3,2 недели, средний вес новорожденного — 3012±526 г.

В контрольную группу вошли 69 пациенток с физиологическим течением беременности и отсутствием нарушений маточно-плацентарного кровотока, родившие здоровых доношенных детей. Средний срок родоразрешения в контрольной группе составил 39,1±1,4 недели, средний вес новорожденного — 3310±298 г. У каждого новорожденного определяли перцентили его веса при рождении с учетом роста, веса и паритета матери, гестационного срока и пола ребенка [10]. Критериями для диагностики синдрома задержки роста плода явились: отставание роста окружности живота плода (ниже 5‰ для со-

ответствующего гестационного возраста) и веса плода (ниже 10‰ для соответствующего срока беременности) по данным ультразвуковой фетометрии.

Всем пациенткам на протяжении беременности проводилось общеклиническое обследование, ультразвуковое исследование плода с плацентометрией и оценкой количества околоплодных вод, допплерометрией кровотока в маточных артериях и артерии пуповины на аппарате Voluson 730 Expert (GE Medical Systems, Austria) трансабдоминальным датчиком AB2-7. Всем пациенткам в 17–22 и 28–33 недели гестации выполнили 3D энергетическую допплеровскую реконструкцию плацентарного кровотока трансабдоминальным датчиком RAB2-5L в программе VOCAL с определением индекса васкуляризации (VI — процентное содержание сосудистых элементов в объеме плацентарной ткани) согласно разработанной методике [1]. Анализ объемного кровотока материнской части плаценты включал построение пяти гистограмм соответственно пяти зонам плаценты (центральная, две парацентральные и две краевые).

Гистоморфологическое исследование последа проведено по стандартной методике формалиновой фиксации. Приготовленные из парафиновых блоков срезы окрашены традиционными гистологическими окрасками (гематоксилин, эозин).

Статистический анализ выполнен с использованием программы Statistica 6.0 методами непараметрической статистики (критерий Манна — Уитни, χ^2). Различие между группами считали достоверным при $p<0,05$, $p<0,01$, $p<0,001$ и $p<0,0001$.

Результаты исследования и обсуждение. Анализ индексов резистентности маточных артерий показал, что в основной группе 20 пациенток имели нарушение кровотока в правой маточной артерии (подгруппа А), 32 беременные — нарушение кровотока в левой маточной артерии (подгруппа В) и 22 женщины — нарушение кровотока в обеих маточных артериях (подгруппа С).

Гестационные осложнения в основной группе представлены в таблице 1. Данные таблицы 1 свидетельствуют, что в подгруппе В гестозы легкой степени тяжести встречались в 3,8 раза чаще, тогда как в подгруппе С гестозы средней и тяжелой степени наблюдались в 3,3 раза чаще, чем в подгруппах А и В ($p>0,05$). Кроме того, подгруппа С отличалась тенденцией к возрастанию частоты синдрома задержки роста плода и преждевременного родоразрешения (выше в 1,6 раза) по сравнению с остальными подгруппами.

Таблица 1 — Гестационные осложнения в основной группе

Гестационные осложнения	Подгруппа А (n=20)	Подгруппа В (n=32)	Подгруппа С (n=22)
Гестоз легкой степени	5 (25,0%)	11 (34,4%)*	2 (9,1%)
Гестоз средней и тяжелой степени	1 (5,0%)	2 (6,3%)	4 (18,2%)
СЗРП	9 (45,0%)	13 (40,6%)*	15 (68,2%)
Предлежание плаценты	0	1 (3,1%)	1(4,6%)
Преждевременное родоразрешение	6 (30,0%)	7 (21,9%)	9 (40,9%)
Физиологическое течение беременности	1 (5,0%)	1 (3,1%)	0

* Достоверность различий с подгруппой С ($p<0,05$) по критерию χ^2.

Согласно данным таблицы 2 вариант преимущественной локализации плаценты по передней стенке матки в основной подгруппе встречался в 5 раз чаще, чем в контроле. В подгруппах А и В реже встречался вариант ипсилатеральной локализации плаценты (по правой или левой боковой стенке матки).

Таблица 2 — Преимущественная локализация плаценты в исследуемых группах

Преимущественная локализация плаценты	Подгруппа А (n=20)	Подгруппа В (n=32)	Подгруппа С (n=22)	Контроль (n=69)
Передняя стенка матки	11 (55,0%)***	18 (56,3%)***	14 (63,6%)***	8 (11,6%)
Задняя стенка матки	4 (20,0%)	11 (34,4%)	5 (22,7%)	23 (33,3%)
Левая стенка матки	7 (35,0%)	2 (6,3%)*	2 (9,1%)	17 (24,6%)
Правая стенка матки	2 (10,0%)	6 (18,8%)	4 (18,2%)	21 (30,4%)
Предлежание плаценты	0	1 (3,1%)	1 (4,6%)	0

* Достоверность различий с контрольной группой по критерию χ^2 p<0,05.
** Достоверность различий с контрольной группой по критерию χ^2 p<0,01.
*** Достоверность различий с контрольной группой по критерию χ^2 p<0,001.

Самый ранний гестационный срок регистрации патологических значений индекса резистентности в маточных артериях был выявлен в подгруппе С — 27,8[25,2; 30,5] недели в отличие от подгрупп А и В (29,3[28,5; 32,3] и 32,4[29,3; 33,0] недели соответственно, p<0,05). Интервал между регистрацией патологических кривых скоростей кровотока и клиническими проявлениями плацентарной дисфункции в среднем составил в подгруппе А 5,2 недели, в подгруппе В — 3,6 недели, в подгруппе С — 4,6 недели. В подгруппе С критический кровоток в артерии пуповины (нулевой диастолический, реверсный) регистрировался в 3,9 раза чаще, чем в подгруппах А и В (18,2% в отличие от 10,0% и 3,1%, p>0,05). Только в подгруппе С в 9,1% случаев была выявлена дикротическая выемка в кривой спектра кровотока маточных артерий (p>0,05).

До начала III триместра беременности доминирующим в маточно-плацентарно-плодовом комплексе является кровоток в маточно-плацентарных артериях, который обусловливает адекватную перфузию межворсинчатого пространства. Поэтому исследование объемной васкуляризации децидуомиометриальной области плацентарного ложа может определять перспективность пролонгирования беременности и ее исход. Данные исследования индекса васкуляризации плацентарного ложа во II–III триместрах гестации приведены в таблице 3.

Таблица 3 — Значения индекса васкуляризации материнской части плаценты в исследуемых группах во II–III триместрах беременности, Me[25; 75]

Срок гестации и зона плаценты	Подгруппа А (n=20)	Подгруппа В (n=32)	Подгруппа С (n=22)	Контроль (n=69)
1	2	3	4	5
17–22 недели				
Центральная зона	23[21; 28]*	59[38; 76]	16[11; 30]*	63[39; 77]
Парацентральные зоны	25[12; 43]*	60[47; 76]	18[12; 53]**	58[31; 78]

продолжение табл. 3

1	2	3	4	5
Краевые зоны	23[13; 65]	30[22; 67]	22[16; 49]	44[34; 68]
28–33 недели				
Центральная зона	31[19; 42]	38[26; 49]	7[5; 13]**	44[30; 65]
Парацентральные зоны	27[8; 41]	26[21; 41]	6[3; 15]***	44[33; 64]
Краевые зоны	12[8; 19]	28[13; 37]	7[7; 27]*	34[27; 46]

* Достоверность различий с контрольной группой по U-критерию $p<0,05$.

** Достоверность различий с контрольной группой по U-критерию $p<0,01$.

*** Достоверность различий с контрольной группой по U-критерию $p<0,001$.

В подгруппах А и С область плацентарного ложа в 17–22 недели гестации характеризовалась достоверным снижением индекса васкуляризации, тогда как клиническая манифестация плацентарной недостаточности наблюдалась только в III триместре беременности. Таким образом, трехмерное энергетическое допплеровское исследование васкуляризации плацентарного ложа в отличие от двухмерной допплерометрии маточно-плацентарного кровотока позволило регистрировать формирование плацентарных нарушений уже во II триместре.

Перинатальные исходы в подгруппах характеризовались высокой частотой перинатальной энцефалопатии (в подгруппе А — 45,0%, в подгруппе В — 37,5%, в подгруппе С — 59,1%, $p>0,05$). Частота инфекции, специфичной для перинатального периода, достоверно не отличалась в подгруппах А, В и С (10,0, 9,4 и 9,1% соответственно). Подгруппа В характеризовалась более низкой частотой асфиксии новорожденных в сравнении с подгруппами А и С (9,4% в отличие от 15,0 и 18,2%, $p>0,05$). Неонатальная желтуха встречалась в 4 раза реже в подгруппе А в отличие от подгруппы В и С (5,0, 21,9 и 18,2% соответственно).

Выводы

1. Развитие гестационных осложнений (гестоз, синдром задержки роста плода) ассоциировано с нарушением кровотока в обеих маточных артериях по данным двухмерной допплерометрии ($p<0,05$) и вариантом преимущественной локализации плаценты по передней стенке матки ($p<0,001$).

2. Нарушение кровотока в обеих маточных артериях в 24–33 недели гестации связано с увеличением в 3,3 раза частоты последующего развития гестоза средней и тяжелой степени ($p>0,05$), возрастанием в 1,6 раза плацентарной дисфункции в виде синдрома задержки роста плода ($p<0,05$), что требует своевременно ставить вопрос о досрочном родоразрешении.

3. Сочетанное двух- и трехмерное энергетическое допплеровское исследование маточно-плацентарного кровотока в 17–22 и 28–33 недели беременности является методом прогнозирования синдрома задержки роста плода и гестоза.

Литература

1. Краснопольский, В.И. Формирование и патология плаценты / В.И. Краснопольский. — М. : Медицина, 2007. — 112 с.

2. Pijnenborg, R. Placental bed disorders: basic science and its translation to obstetrics / R. Pijnenborg, I. Brosens, R. Romero. — Cambridge : University Press, 2010. — 320 p.

3. Kurjak, A. Textbook of ultrasound in obstetrics and gynecology / A. Kurjak, F.A. Chervenak. — New Delhi, 2008. — 989 p.

4. Campbell, S. Placental vasculature as visualized by 3D power Doppler angiography and 3D color Doppler imaging / S. Campbell // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 2007. — Vol. 30, № 6. — P. 917–920.

5. Макаров, И.О. Задержка роста плода. Врачебная тактика : учеб. пособие / И.О. Макаров, Е.В. Юдина, Е.И. Боровкова. — М. : МЕДпресс-информ, 2012. — 56 с.

6. Sciscione, A.C. Uterine artery Doppler flow studies in obstetric practice / A.C. Sciscione, E.J. Hayes // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2009. — Vol. 201, № 2. — P. 121–126.

7. Медведев, М.В. Допплерография в акушерстве / М.В. Медведев, А. Курьяк, Е.В. Юдина. — М. : Реальное время, 1999. — 160 с.

8. Gardosi, J. The value of cusomised centiles in assessing perinatal mortality risk associated with parity and maternal size / J. Gardosi, B. Clausson, A. Francis // BJOG. — 2009. — Vol. 116, № 10. — P. 1356–1363.

Поступила 06.12.2012

ASSESSMENT OF UTERO-PLACENTAL BLOOD FLOW BY TWO-DIMENSIONAL AND THREE-DIMENSIONAL DOPPLER ULTRASOUND IN THE SECOND AND THIRD TRIMESTER OF GESTATION FOR PREDICTION OF FETAL GROWTH RESTRICTION AND PREECLAMPSIA

Famina M.P., Divakova T.S.

Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus

Summary. Analysis of singleton pregnancy outcomes was performed in 74 women with abnormal uterine arteries blood flow at 24–33 gestation weeks (study group) in order to optimize prediction of preeclampsia and fetal growth restriction (FGR) using a combination of 2D and 3D Doppler ultrasound of uterine-placental blood flow. The control group included patients with normal pregnancy, who were delivered at term with healthy infants (n=69). Preeclampsia and FGR were associated with abnormal blood flow in both uterine arteries using 2D Doppler ($p<0.5$), with the anterior uterine wall placental localization ($p<0.001$). The combination of 2D and 3D Doppler ultrasound of uterine-placental blood flow in the 17–22 and 28–33 gestation weeks is a method of predicting FGR and preeclampsia.

Keywords: placental insufficiency, utero-placental blood flow, preeclampsia, fetal growth restriction.

РУТИННЫЕ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПУПОВИННОЙ КРОВИ

Афонин В.Ю.[1], Павлющик Е.А.[1], Гнедько Т.В.[2], Лашина Н.Б.[2]

[1]Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси;
[2]Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
Минск, Беларусь

Резюме. Установлено, что в пуповинной крови новорожденных, подвергшихся гипоксическому воздействию в пренатальный период, отмечается достоверное увеличение числа ядерных эритроцитов и числа лейкоцитов с признаками гибели по сравнению с контрольной группой. Данный маркер повреждения клеток является удобным критерием экспресс-оценки нарушений пренатального развития в условии гипоксии.

Ключевые слова: ядерные эритроциты, лейкоциты, апоптоз, гипоксия, новорожденные.

Введение. Состав клеток пуповинной крови является в определенной степени отражением процессов, протекающих во время беременности и родов. Гипоксия является мощным фактором стресса и, предположительно, должна приводить к компенсаторному увеличению не только числа эритроцитов, но и других клеток крови в ответ на процесс родов. Исследователи утверждают, что данное воздействие индуцирует клеточную смерть, активируя как апоптотический, так и некротический путь, в зависимости от типа клеток [1].

Одной из особенностей пуповинной крови, а также крови новорожденных, является наличие высокого числа ядерных форм эритроцитов, число которых увеличивается при гипоксии и некоторых других повреждениях плода. Данный тип клеток имеет такие термины, как нормобласты и/или эритробласты, однако их рекомендуют применять к костному мозгу, а ядерные эритроидные клетки (nRBCs) к крови. Подсчет таких клеток ведется или на 1 мм^3 крови, или на 100 клеток белой крови (лейкоцитов). Во втором способе учета в норме таких клеток колеблется 2,5–8,5, а при гипоксии — 13,0–49,0 на 100 лейкоцитов [2].

В отечественной научной литературе и литературе стран ближнего зарубежья в отличие от данных дальнего зарубежья практически отсутствуют примеры использования рутинных цитогенетических исследований с автоматизированной оценкой клеточного состава и уровня клеточной гибели в пуповинной крови у новорожденных с различной патологией. Автоматизированные методы имеют такие недостатки, как высокая стоимость и необходимость накопления большого количества проб для их анализа, что увеличивает сроки проведения оценки и получение результатов.

В плане автоматизированной оценки клеточной гибели имеются также свои недостатки. Так, совмещая обработку ДНК-специфическими флюорохромами с применением проточной цитофотометрии, производят количествен-

ный учет апоптоза в пуповинной крови. Чаще всего для этой цели используют обработку йодидом пропидия [1]. Диагностическим критерием в этом случае служит обнаружение на ДНК-гистограмме дополнительного пика, свидетельствующего о наличии гиподиплоидных клеток. Однако известно, что гиподиплоидия отнюдь не является специфическим признаком апоптоза, при обработке мутагенами число таких клеток может составлять более 30% популяции, что затрудняет оценку гибели данным методом [3]. Некоторое применение находят также методы, с помощью которых производится оценка состояния цитоплазматической мембраны клетки, а именно ее проницаемости при окраске аннексином V, специфически связывающимся с остатками фосфатидилсерина мембраны апоптозных клеток с последующей цитофотометрией [1]. В то же время хорошо известно, что повреждение мембран фосфолипазами (прежде всего фосфолипазой А2) и увеличение их проницаемости является неспецифической реакцией клетки на действие повреждающих агентов, морфологически выражающейся в виде так называемого некробиоза [3].

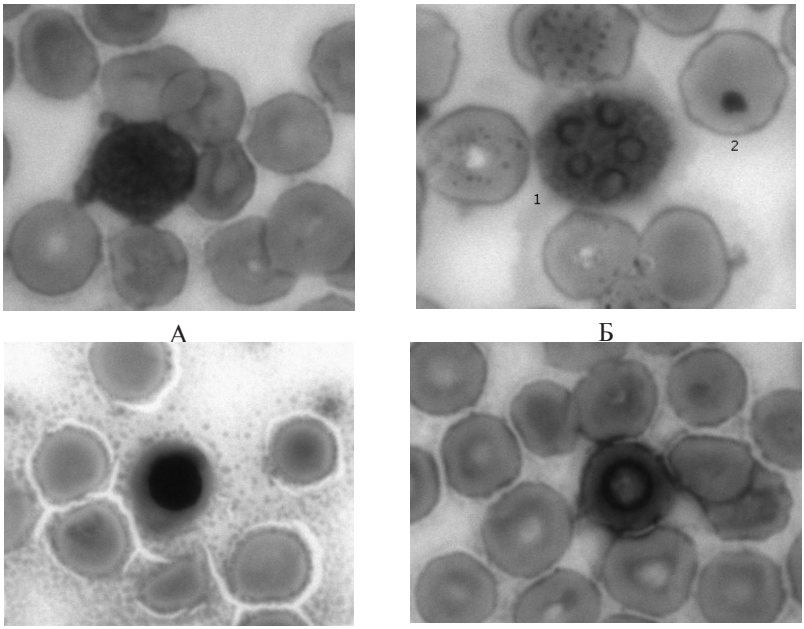
Цель работы заключалась в морфологической оценке цитогенетических препаратов пуповинной крови новорожденных с гипоксией на предмет обнаружения ядерных эритроидных клеток и клеток с признаками клеточной гибели.

Материалы и методы. В работе использовали гепаринизированную пуповинную кровь 10 новорожденных. Готовили цитологические мазки, которые фиксировали этанолом, высушивали и окрашивали по Романовскому — Гимза. Препараты анализировали под микроскопом Leica DM 4000B с иммерсионным объективом увеличением ×100 и окуляром увеличением ×10. Количество ядерных форм эритроцитов подсчитывали на 100 лейкоцитов. Гибель лейкоцитов учитывали при анализе 500 клеток белой крови.

Результаты исследования. В результате микроскопического анализа установлено, что гибель лейкоцитов в основном представлена клетками с признаками кариорексиса (рисунок) иногда с присутствием вакуолизации и/или признаками кариолизиса. В отношении ядерных эритроидных клеток необходимо отметить присутствие погибших форм с признаками кариолизиса, процент которых достигает 100% (рисунок).

При сравнении данных, полученных от контрольной группы и группы новорожденных с хронической внутриматочной гипоксией плода (ХВГП), установлено, что гипоксия приводит к достоверному ($p<0,05$) увеличению частоты встречаемости ядерных эритроидных клеток на 100 лейкоцитов (5,67±0,21 и 2,21±0,09 соответственно). Анализ процента клеток с признаками гибели также указал на увеличение ($p<0,05$) таких клеток по сравнению с контролем (7,09±0,73 и 2,18±1,01 соответственно).

Заключение. Установлено, что ядерные эритроидные клетки и лейкоциты с признаками гибели легко идентифицируются в пуповинной крови и могут использоваться в качестве экспресс-диагностики пренатальной гипоксии у новорожденных параллельно физиологическим критериям и автоматизированным методам детекции клеточных нарушений при данной патологии.



А Б

В Г

А — лейкоцит (норма); Б — лейкоцит с кариорексисом ядра (1) и эритроцит с микроядром (2); В — ядерная эритроидная клетка; Г — гибель ядерной эритроидной клетки

Рисунок — Морфологические признаки гибели клеток пуповинной крови (окуляр ×10, объектив ×100; окраска по Романовскому — Гимза)

Литература

1. Влияние острой и хронической внутриутробной гипоксии плода на формирование клеточного состава пуповинной крови доношенных новорожденных / Н.Н. Зимина [и др.] // Детская больница. — 2010. — № 2. — С. 48–57.

2. Hermansen, M.C. Nucleated red blood cells in the fetus and newborn / M.C. Hermansen // Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed. — 2001. — Vol. 84, № 3. — P. 211–215.

3. Манских, В.Н. Морфологические методы верификации и количественной оценки апоптоза / В.Н. Манских // Бюл. сиб. медицины. — 2004. — №. 1. — С. 63–67.

Поступила 12.11.2012

ROUTINE CYTOGENETIC STUDY OF UMBILICAL BLOOD

Afonin V.Yu.[1], Pavlyushchik O.O.[1], Gnedko T.V.[2], Lashyna N.B.[2]

[1]Institute of Bioorganic Chemistry;

[2]Republican Scientific Practical Centre «Mother and Child», Minsk, Belarus

Summary. The average nRBC per 100 WBC level in umbilical blood of newborns in the group with prenatal hypoxia was 5,67±0,21; in the control group

it was 2,21±0,09. This difference was statistically significant (p<0,05). The average apoptotic WBC level in newborns with prenatal hypoxia was 7,09±0,73; in the control group it was 2,18 ±1,01. This difference was statistically significant (p<0,05). These markers of cell damage are useful criteria for the rapid assessment of prenatal hypoxia.

Keywords: nRBCs, white blood cells (WBC), apoptosis, hypoxia, newborns.

КЛИНИКА И ЛЕЧЕНИЕ СИНДРОМА «ВЯЛОГО РЕБЕНКА» У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Богданович И.П.[1], Шалькевич Л.В.[2], Ероховец Е.С.[3]

[1]Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»;
[2]Белорусская медицинская академия последипломного образования;
[3]Белорусский государственный медицинский университет,
Минск, Беларусь

Резюме. В статье обсуждаются вопросы клинической картины синдрома «вялого ребенка», особенностей анамнеза, позволяющих определить диагностический маршрут. Обсуждаются особенности лечения, включающего в себя медикаментозный компонент, физиотерапевтический и ортопедический.

Ключевые слова: мышечная слабость, гипотония, «вялый ребенок».

Введение. В практической работе педиатра и невролога достаточно часто встречаются дети с низким мышечным тонусом, что заставляет пристальнее взглянуть на данную проблему.

Термин «вялый ребенок» был предложен в 1958 году Greenfield и соавт. для обозначения врожденной мышечной гипотонии независимо от ее генеза. В настоящее время известно около 80 заболеваний, проявляющихся в раннем детском возрасте мышечной гипотонией (амиотонией) [1, 2]. Терапия данного синдрома в раннем детском возрасте затруднена, поскольку часто установить точную этиологию возможно только в процессе длительного наблюдения [3, 4]. Наиболее часто в раннем детском возрасте наблюдается мышечная гипотония центрального генеза, обусловленная энцефалопатией новорожденного [2].

Материалы и методы. Обследовано 56 детей в возрасте от 1 мес. до 3 лет (30 мальчиков и 26 девочек) с низким мышечным тонусом. Проводились общеклинический осмотр для исключения соматической и инфекционной патологии, лежащих в основе синдрома, медико-генетическое консультирование, обследование крови (общий анализ крови, обследование на ВУИ), определение креатинфосфокиназы для исключения первично-мышечной патологии.

Результаты и обсуждение. Установлено, что у 60% детей данной группы в анамнезе имели место патология беременности и родов у матери (многоводие или маловодие, угроза прерывания беременности, самопроизвольные аборты, мертворождения, преждевременные роды), асфиксия, гипоксия при рождении, которые являлись частой причиной реанимационной помощи детям. Среди го-

спитализированных с синдромом «вялого ребенка» преобладали дети в возрасте от 1 до 2 лет (68%). У 30% детей с низким мышечным тонусом в анамнезе наблюдалась потеря имеющихся ранее навыков. У 25% детей мышечная гипотония сопровождалась задержкой психического и речевого (доречевого) развития.

Клиническая картина синдрома «вялый ребенок» сопровождалась мышечной гипотонией, иногда достигающей полной атонии (синдром Вердинга — Гофмана), пребыванием ребенка в позе «лягушки», отставанием движения головы при тракции за руки, выраженным кифозом в положении «сидя» («круглая» спина), снижением или отсутствием активных движений, снижением или отсутствием сухожильно-периостальных рефлексов, провисанием при тесте вертикального подвешивания, отсутствием опоры. В 10% случаев мышечная слабость вызывала затруднения при сосании и дыхательную недостаточность. У 15% детей наблюдалась гиперподвижность суставов.

Все дети с синдромом «вялый ребенок» прошли медико-генетическое обследование для исключения наследственного характера заболевания.

Наиболее эффективной оказалась комплексная терапия, включающая препараты, направленные на нормализацию метаболизма головного мозга: антихолинэстеразные (нейромидин 0,5%), ангиопротекторы (актовегин, солкосерил, эмоксипин 1%), медиаторы (милдрокард 10%), препараты оротовой кислоты (калия оротат), витамины группы В (B_1, B_6 5%, B_{12}, карнитин), витамин Е 10%, физиотерапевтическое лечение, включающее массаж, гимнастику, электростимуляцию (СМТ паравертебрально либо элетрофорез с тонизирующими препаратами (дибазол, прозерин), магнитостимуляцию, рефлексотерапию). Эффективным было также использование ортопедических корригирующих укладок для предотвращения контрактур. Ввиду большого разнообразия причин, лежащих в основе синдрома, эффективность лечения зависела от патогенетических основ болезни, однако следует отметить, что в целом у 76% детей наблюдалось улучшение состояния, при этом у 23% — значительное улучшение.

Выводы. Синдром «вялого ребенка» является комплексной проблемой, затрагивающей область неврологии, педиатрии, генетики. Это требует мультидисциплинарного подхода к его диагностике и лечению. Терапия должна включать в себя как медикаментозные, так и немедикаментозные методы, что позволит значительно улучшить исход заболевания, а также повысить качество жизни больных с этим синдромом.

Литература

1. Гехт, Б.М. Нервно-мышечные болезни / Б.М. Гехт, Н.А. Ильина. — М. : Медицина, 1982. — 352 с.

2. Неврология детского возраста / А.С. Петрухин [и др.]. — М. : Медицина, 2004. — 784 с.

3. Синдром мышечной гипотонии у новорожденных детей раннего возраста : учеб.-метод. пособие / С.К. Евтушенко [и др.]. — Донецк : [б.и.], 2008. — 240 с.

4. Wortmann, R.L. Metabolic diseases of muscle / ed. D.J. In-VcCarty, W. Koopman. Arthritis & Allied Conditions? 12th ed. Philadelphia, Lea and Febiger. 1993. 1895-1912.

Поступила 08.11.2012

CLINICAL FEATURES AND DIAGNOSTICS OF «FLACCID CHILD» SYNDROME IN INFANTS

Bogdanovich I.[1], Shalkevich L.[2], Erohoveez E.[3]

[1]Republican Scientific Practical Centre «Mother and Child»;
[2]Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education;
[3]Belarusian state medical university, Minsk, Belarus

Summary. The «flaccid child» clinical syndrome is discussed in the article. This syndrome has very heterogeneous etiology, so it is rather difficult to diagnose and treat it sometimes. There are given the methods of diagnosis and treatment. It was found that this syndrome is a complex problem, which includes the sphere of neurology, pediatrics and genetics.

Keywords: muscle weakness, hypotonic, «flaccid child».

ВОЗМОЖНОСТИ МАГНИТОЛАЗЕРОТЕРАПИИ В ПРОФИЛАКТИКЕ И КОРРЕКЦИИ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ ХИМИОТЕРАПИИ У ПОДРОСТКОВ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

Бородина Г.Л.[1], Кривонос П.С.[1], Кривошеева Ж.И.[1], Емельянова Н.А.[1], Мановицкая Н.В.[2], Бабченок И.В.[2], Соколовская И.В.[2]

[1]Белорусский государственный медицинский университет;
[2]Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии, Минск, Беларусь

Резюме. Для оценки эффективности лазеротерапии в качестве метода профилактики и коррекции побочных реакций химиотерапии были обследованы 120 подростков, страдающих туберкулезом. Использовалось многоцветное светодиодное и лазерное излучение в сочетании с постоянным магнитным полем на область печени по специально разработанной методике. Доказано, что применение лазеротерапии позволяет предотвращать и корригировать гепатотоксические побочные эффекты химиотерапии туберкулеза.

Ключевые слова: туберкулез у подростков, эффективность лазеротерапии, профилактика и коррекция побочных эффектов химиотерапии.

Введение. Туберкулез признан ВОЗ глобальной проблемой, несущей колоссальный экономический и биологический ущерб. С конца XX в. в Республике Беларусь отмечается рост заболеваемости туберкулезом. Негативные эпидемиологические тенденции в настоящее время усугубляются распространением туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) микобактерий туберкулеза [1]. На фоне ухудшения общей ситуации по туберкулезу во многих странах отмечен рост заболеваемости туберкулезом лиц подросткового возраста и изменение структуры впервые выявленных форм заболевания [2].

В современных условиях проблема повышения эффективности лечения туберкулеза сохраняет свою актуальность [3]. Основу лечения туберкулеза составляет длительная и интенсивная полихимиотерапия из 4–6 лекарственных

средств, что нередко приводит к тяжелым побочным реакциям. Развитие побочных реакций является серьезным препятствием для соблюдения основных принципов этиотропной терапии туберкулеза — комплексности, непрерывности и длительности. Наиболее часто встречаются гепатотоксические побочные эффекты противотуберкулезных препаратов (ПТП), нередко требующие назначения препаратов с гепатопротективным действием, а иногда и отмены ПТП, что негативно сказывается на эффективности лечения.

Актуальность данного научного исследования обусловлена необходимостью разработки и внедрения в практику новых немедикаментозных методов профилактики и коррекции токсического действия противотуберкулезных препаратов. Одним из наиболее современных и эффективных физиотерапевтических методов является магнитолазеротерапия (МЛТ), лечебное действие которой обусловлено противовоспалительным, противоотечным, иммуномодулирующим эффектами, стимуляцией репаративных процессов, а также улучшением лимфо- и кровообращения [4]. Появилась возможность повышения эффективности лечения как за счет влияния на очаг туберкулезного процесса в легких, так и путем воздействия на печень, снижая частоту и выраженность побочных реакций [5, 6]. Новые возможности в лечении пациентов с туберкулезом открываются в связи с появлением физиотерапевтических аппаратов с высокой выходной мощностью светодиодного и лазерного излучения, что позволяет существенно увеличить проникающую способность и плотность мощности излучения в глубине ткани. Усиление лечебного эффекта достигается также за счет возможности комбинированного последовательного воздействия оптическим излучением «синей», «красной» и инфракрасной областей спектра.

Целью исследования явилась оценка эффективности лазеротерапии на область печени с целью профилактики и коррекции побочных эффектов.

Материалы и методы исследования. Для анализа эффективности применения МЛТ на область печени с целью профилактики гепатотоксических побочных эффектов полихимиотерапии было обследовано 120 пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких, находившихся на стационарном лечении в детском отделении клиники ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии». Средний возраст обследуемых составил 16,2±0,9 года. Все пациенты были разделены на две группы. Основная группа была сформирована из 60 подростков, которым, кроме стандартной схемы химиотерапии, была назначена МЛТ на область печени. Контрольную группу составили 60 пациентов аналогичного возраста, не получавшие МЛТ на область печени. Группы пациентов были рандомизированы по полу, возрасту, социальной характеристике и клинико-рентгенологическим формам туберкулеза (таблица 1). Различия между ними были статистически недостоверны.

В структуре клинических форм преобладали формы вторичного туберкулеза. Наиболее часто встречался инфильтративный туберкулез легких. Бактериовыделение выявлялось более чем у половины пациентов (в 63,3% в основной и 55,5% в контрольной группе). Лекарственная устойчивость возбудителя к ПТП диагностирована более чем у половины бактериовыделителей в каждой группе, МЛУ — у 81,2 и 78,5% соответственно.

Таблица 1 — Характеристика течения туберкулеза у обследованных пациентов

Показатели	Основная группа, n=60	Контрольная группа, n=60
Возраст		
15–16 лет	20	22
16–17 лет	40	38
Пол:		
Мальчики	28	20
Девочки	32	40
Место жительства:		
Город	46	42
Село	14	18
Клинические формы		
Инфильтративный туберкулез	48	36
Очаговый туберкулез	8	18
Диссеминированный туберкулез	4	6
МБТ+	19	34
ЛУ	32	28
МЛУ среди ЛУ	26	22

Примечание. Между группами p>0,05.

Клинических признаков гепатотоксических побочных эффектов до начала исследований не было. Достоверных различий между сопоставляемыми группами по биохимическим показателям крови до лечения не было выявлено. Содержание белка, билирубина, трансаминаз печени (АЛТ, АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) у всех пациентов до начала лечения также было в пределах нормы.

Для анализа эффективности применения МЛТ на область печени у подростков, страдающих туберкулезом органов дыхания, с целью коррекции гепатотоксических побочных эффектов полихимиотерапии было обследовано 38 пациентов с наличием гепатотоксических побочных реакций, находившихся на стационарном лечении в детском отделении клиники ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии» в 2009–2011 гг.

Методика магнитолазеротерпии на область печени

Воздействие осуществляют на физиотерапевтическом лазерном аппарате на фоне проведения полихимиотерапии. Используется многоцветное светодиодное и лазерное излучение в сочетании с постоянным магнитным полем (магнитная индукция не менее 20 мТл). Воздействуют на переднюю брюшную стенку на 2 точки в области проекции правой доли печени по передней подмышечной и среднеключичной линии и на 1 точку в области проекции левой доли печени по срединной линии, а также паравертебрально справа и слева на уровне Th7–Th8 и Th8–Th9 — на 4 точки последовательно светодиодным излучением синей области спектра, лазерным излучением красной и ближней инфракрасной области спектра. Мощность излучения при воздействии излучением с длиной волны 0,45±0,02 мкм составляет не менее 20 мВт, а экспозиция

на каждую точку — 12 с. Мощность излучения на выходе лазерного модуля при воздействии лазерным излучением с длиной волны 0,67±0,02 мкм — не менее 30 мВт (10%), экспозиция на каждую точку — 12 с. При использовании лазерного излучения с длиной волны 0,81±0,02 мкм мощность излучения составляет не менее 120 мВт (30%), экспозиция на каждую точку — 12 с. Общее время воздействия на 1 точку составляет 36 с. Суммарное время воздействия составляет 4,2 мин. Суммарная доза оптического излучения на одну процедуру составляет 35,9 Дж/см.

Курс лечения состоит из 7–8 ежедневных процедур. При необходимости терапию можно повторять с интервалом 2–3 недели.

Полученные в ходе исследования данные обрабатывались параметрическими и непараметрическими статистическими методами. Сравнение количественных признаков проводилось с помощью вычисления критерия Стьюдента, качественных — z-критерия. Вычисляемые коэффициенты сравнивались с их критическим значением для 5% уровня значимости.

Результаты исследования. Проведенные исследования показали, что в основной группе побочные эффекты развивались значительно реже, чем в контрольной: 7 (11,7%) и 16 (26,7%) пациентов соответственно. Кроме того, все побочные эффекты, появившиеся у пациентов основной группы, были легкими, в контрольной группе побочные эффекты средней степени тяжести отмечались у 5, а легкие — у 10 пациентов. На фоне проведения магнитолазеротерапии в основной группе пациентов уровень АСТ и АЛТ снизился, в то время как в контрольной группе даже наблюдалось повышение содержания трансаминаз (таблица 2).

Таблица 2 — Динамика уровней сывороточных трансаминаз у пациентов на фоне МЛТ с целью профилактики побочных эффектов ПТП

Показатели	Основная группа		Контрольная группа	
	до МЛТ	через 1 месяц после МЛТ	начало исследования	через 1 месяц
АСТ, Ед/л	32,0±2,4	19,6±2,1*	28,2±8,2	46,3±8,7
АЛТ, Ед/л	29,3±3,3	13,1±1,8*	25,6±7,4	44,6±8,4*

* $P<0,05$ в динамике исследования.

Таким образом, применение МЛТ на область печени с профилактической целью позволило почти в 2 раза снизить частоту гепатотоксических побочных реакций на прием противотуберкулезных препаратов у подростков, страдающих туберкулезом.

Оценка эффективности разработанной методики с целью коррекции гепатотоксического действия противотуберкулезных препаратов

С целью коррекции гепатотоксических побочных эффектов полихимиотерапии было обследовано 38 пациентов детского отделения клиники ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии» с наличием гепатотоксических побочных реакций.

Гепатотоксические побочные эффекты химиотерапии у большинства пациентов были легкой и средней степени тяжести. Подростки в основном предъявляли жалобы на тяжесть и неприятные ощущения в правом подреберье, горечь во рту, слабость, нарушение аппетита, тошноту. Изменение размеров печени не было зафиксировано. При проведении УЗИ органов брюшной полости грубых нарушений со стороны печени не было выявлено, однако выявлялись признаки застоя в желчевыводящих путях, изменения структуры печени. Клинические проявления сопровождались изменением лабораторных показателей, прежде всего повышением уровней сывороточных трансаминаз (АСТ, АЛТ в среднем до 93,5 Ед/л). Достоверных различий по уровню трансаминаз между сопоставляемыми группами до лечения не отмечалось. Степень тяжести гепатотоксических побочных реакций в обеих группах пациентов отражена в таблице 3.

Таблица 3 — Степень тяжести побочных действий химиотерапии в наблюдаемых группах

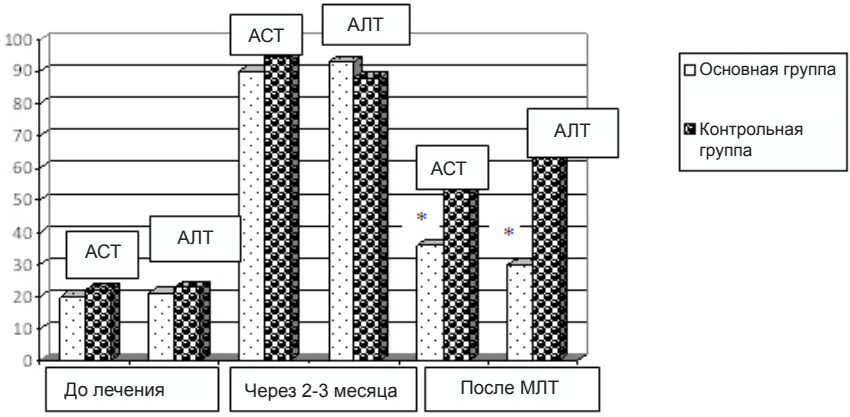
Побочные реакции	Контрольная группа		Основная группа	
	абс. число	%	абс. число	%
Легкие	16	66,7	10	71,4
Средней степени тяжести	7	29,2	3	21,4
Тяжелые	1	4,2	1	7,1
Всего	24	50,3	14	50,0

Примечание. Между группами $p>0,05$.

С целью коррекции токсического действия противотуберкулезных препаратов подросткам основной группы, страдающим туберкулезом легких, была назначена МЛТ на область печени по указанной выше методике.

Безопасность методики МЛТ была оценена очень высоко. Все пациенты полностью прошли весь курс магнитолазеротерапии. Никаких нежелательных явлений физиотерапевтического лечения не было отмечено. Субъективно более 70% подростков отметили улучшение самочувствия после курса МЛТ: уменьшение слабости, утомляемости, восстановление аппетита, исчезновение тошноты и болей в области печени.

Улучшение клинических показателей в основной группе пациентов на фоне МЛТ сопровождалось восстановлением лабораторных и функциональных тестов. В результате назначения МЛТ содержание трансаминаз у пациентов основной группы достоверно снизилось (в 1,5–2 раза через две недели и нормализовалось спустя 1 месяц). Динамика показателей биохимического анализа крови в исследуемых группах отражена на рисунке, где уровни АСТ и АЛТ указаны до назначения полихимиотерапии, после развития побочных реакций и после проведения МЛТ на область печени в основной группе. Нормализация уровней АСТ и АЛТ в контрольной группе происходила медленнее (в течение 2–3 месяцев), причем полной нормализации показателей АСТ, АЛТ не произошло.



* Между группами p<0,05

Рисунок — Динамика уровней АСТ и АЛТ на фоне полихимиотерапии туберкулеза и МЛТ у пациентов с наличием гепатотоксических побочных реакций

Спустя 1 месяц после проведения магнитолазеротерапии изменения со стороны печени и желчевыводящих путей, выявляемые при ультразвуковом исследовании, стали значительно менее выраженными. В целом, в основной группе пациентов отмечена более значительная динамика снижения побочных реакций. Разработанная нами методика лазеротерапии прошла апробацию в клинике ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии», в процессе которой была доказана ее клиническая эффективность. Внедрение результатов исследований в практику будет способствовать ускорению выздоровления и профилактике побочных эффектов химиотерапии у подростков с туберкулезом легких.

Таким образом, учитывая клиническую эффективность, а также планируемый экономический эффект за счет снижения потребности в дорогостоящих препаратах гепатопротективного метаболического действия, считаем, что внедрение новой методики лазеротерапии в практику здравоохранения является научно обоснованным и экономически целесообразным.

Выводы

1. Клинически доказано, что применение магнитолазеротерапии на область печени по разработанной методике с профилактической целью позволяет почти в 2 раза снизить частоту гепатотоксических побочных реакций на прием противотуберкулезных препаратов у подростков с туберкулезом легких (с 26,7 до 11,7%).

2. Магнитолазеротерапия на область печени способствует повышению эффективности лечения туберкулеза у подростков за счет улучшения переносимости химиотерапии и коррекции гепатотоксических побочных реакций.

3. Разработанная методика магнитолазеротерапии на область печени отличается высокой эффективностью и безопасностью и может быть использо-

вана в комплексном лечении подростков с туберкулезом легких на различных этапах химиотерапии с целью профилактики и коррекции гепатотоксических побочных реакций.

Литература

1. World Health Organization. Global tuberculosis control — epidemiology, strategy, financing. Geneva, World Health Organization, 2009. Available from: www.who.int/tb/publications/global_report/2009/pdf/full_report.pdf

2. Corrigan, D.L. Tuberculosis in children / D.L. Corrigan, J.Y. Paton // Breathe. — 2007. — Vol. 3, № 4. — P. 351–363.

3. Гусейнов, Г.К. Резервы повышения эффективности лечения туберкулеза легких у подростков / Г.К. Гусейнов, Х.Ю. Пахиева, Н.А. Балашова // Пробл. туберкулеза и болезней легких. — 2006. — № 1. — С. 17–19.

4. Исаков, В.Л. Основные вопросы разработки методических рекомендаций по лазерной медицине / В.Л. Исаков // Применение лазеров в биологии и медицине : материалы междунар. конф. — Киев, 1995. — С. 7–20.

5. Лазеротерапия в комплексном лечении туберкулеза легких у подростков : пособие для врачей / Е.С. Овсянкина [и др.] // Пробл. туберкулеза. — 2005. — № 1. — С. 56–61.

6. Воронкова, Е.В. Коррекция функциональных нарушений печени путем накожного применения лазера у больных впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких : автореф. дис. …канд. мед. наук : 14.00.26 / Е.В. Воронкова ; Рос. НИИ фтизиопульмонологии. — М., 1995. — 16 с.

Поступила 14.11.2012

EFFICIENCY OF LASER THERAPY FOR PREVENTION0 AND CORRECTION OF SIDE EFFECTS OF LUNG TUBERCULOSIS TREATMENT IN TEENAGERS

Baradzina H.[1], Krivanos P.[1], Kryvasheyeva Zh.[1], Emeljanova N.[1], Manovitskaya N.[2], Babchonok I.[2], Sokolovskaya I.[2]

[1]Belarusian state medical university;
[2]Republican Scientific and Practical Centre of Pulmonology and Tuberculosis, Minsk, Belarus

Summary. There were examined 120 patients with lung tuberculosis. The basic group received the course of laser therapy on the hepar area. Laser therapy has positive impact on the side effects of treatment, prevention and correction of lung tuberculosis in children.

Keywords: lung tuberculosis in children, side effects of treatment, prevention and correction, efficiency of laser therapy.

АДИПОНЕКТИН И ЛЕПТИН В СЫВОРОТКЕ КРОВИ КРУПНОВЕСНЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНОЙ ПРИБАВКОЙ МАССЫ ТЕЛА В ПЕРВЫЙ МЕСЯЦ ЖИЗНИ

Бутыгина В.Л., Солнцева А.В., Сукало А.В., Горячко А.Н.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Резюме. При обследовании крупновесных новорожденных детей с различной прибавкой массы тела на первом месяце жизни было выявлено повышенное содержание лептина в сыворотке крови младенцев, имевших прибавку массы тела за 1 месяц жизни более 1 кг в сочетании с увеличением показателей массы и индекса массы тела, коэффициента гармоничности. Установлена отрицательная корреляция между адипонектинемей и КГ в 1 месяц после рождения. Выявленные изменения содержания адипокинов в сыворотке крови могут быть предикторами метаболического дисбаланса пациентов этой группы в будущем.

Ключевые слова: адипонектин, лептин, крупновесные новорожденные.

Введение. Избыток массы тела является одной из важнейших проблем современной медицины. Ежегодно с ростом числа случаев ожирения у взрослых увеличивается частота ожирения в детском возрасте [1].

Согласно современным представлениям, избыточная масса тела у детей в период активного роста играет ключевую роль в развитии ожирения в зрелом возрасте. Ожирение в раннем возрасте коррелирует с факторами риска развития хронических заболеваний, включая сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистую патологию и др. [2].

В критические (пренатальный и ранний постнатальный) периоды жизни, организм устанавливает долгосрочные метаболические пути, которые оказываются относительно устойчивыми к изменениям. Установлено, что избыточное питание у младенцев нарушает экспрессию рецепторов инсулина, формирует состояние инсулинорезистентности (ИР), что в сочетании с изменением сигнальных путей действия лептина приводит к гиперлептинемии и гиперинсулинемии. Первые недели жизни являются «критическим окном» развития гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, в частности структур, ответственных за регуляцию аппетита и потребление пищи. Экспериментальные исследования на животных показали, что умеренный перекорм в первые недели после рождения вызывает гиперфагию и снижение толерантности к глюкозе в последующем [1]. Это определяет эффективность раннего проведения мероприятий по предупреждению ожирения и его метаболических последствий [**3**].

Основными биомаркерами ожирения являются лептин и адипонектин [4]. Лептин — нейрогормональный медиатор, который продуцируется адипоцитами. Его основная функция заключается в передаче в гипоталамус информации о количестве энергии, запасенной в жире [5, 6]. Основным источником лептина является жировая ткань (белая и бурая). Он может синтезироваться и плацентой. Уровень содержания лептина в сыворотке крови при ожирении увеличивается при одновременном снижении адипонетина [4, 6].

Адипонектин был открыт в 1995 г. [7]. Он контролирует чувствительность к инсулину в организме и играет важную роль в развитии ожирения. Основная функция адипонектина состоит в уменьшении резистентности к инсулину и снижении концентрации глюкозы в крови [5]. Высокая концентрация адипонектина снижает уровни провоспалительных цитокинов [8], содержание жирных кислот и повышает чувствительность к инсулину [9].

Концентрация сывороточного адипонектина в крови и гипертрофия адипоцитов имеют отрицательную корреляцию с инсулинорезистентностью. Увеличение количества малых адипоцитов в жировой ткани плода и высокий уровень адипонектина объясняет высокую чувствительность к инсулину у новорожденных [10]. Играет ли адипонектин такую же важную роль в чувствительности к инсулину у новорожденных, как у взрослых, а лептин — в развитии ожирения и сахарного диабета 2 типа, еще предстоит определить.

Цель исследования — определение уровней адипонектина и лептина у крупновесных новорожденных детей в 1-й месяц жизни, установление взаимосвязи этих показателей с темпами физического развития младенцев.

Материалы и методы. Для реализации поставленной цели было обследовано 107 доношенных новорожденных детей с анализом антенатального и интранатального анамнеза. Крупными к сроку гестации были 77 из них (масса тела при рождении (M±m) 4270,0±0,22 г), 30 младенцев составили группу контроля (масса тела при рождении 3480,0±0,235 г). Каждая из групп была разделена на 2 подгруппы в зависимости от прибавки массы тела в 1-й месяц жизни. В основной группе крупновесных новорожденных было выделено две подгруппы: 1-я подгруппа с прибавкой массы тела более 1 кг (n=34), 2-я — менее 1 кг (n=43). В группе контроля дети с прибавкой массы более 1 кг образовали 3-ю подгруппу (n=5), а менее 1 кг — 4-ю (n=25). У пациентов при рождении и на 28–30 сутки жизни проводилась оценка антропометрических показателей: массы тела (m); роста; окружности головы, груди, живота; расчет индекса массы тела (ИМТ), коэффициента гармоничности (КГ), результатов клинико-лабораторного обследования с изучением уровня адипонектина и лептина в сыворотке крови.

Определение адипоцитокинов проводилось наборами для иммуносорбентного анализа: DRG Leptin (Sandwich) ELISA (EIA-2395) и DRG Adiponectin (human) ELISA (EIA-4177). Статистическая обработка данных выполнялась с использованием программы Excel 2007, Statistica 6,0 с элементами SPSS 17. Основные данные исследований, приведенные в статье, представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-й; 75-й процентили). При сравнении показателей в независимых группах применялся U-тест Манна — Уитни (Mann — Whitney U-test). Корреляционный анализ проводился с использованием рангового коэффициента корреляции Спирмена. За уровень статистической значимости принимался $p<0,05$.

Результаты исследования и обсуждение. Нами установлено различие антропометрических показателей в 1-й месяц жизни: масса тела ($p=0,0001$); ИМТ ($p=0,0001$); КГ ($p=0,001$) (таблица).

Таблица — Лабораторно-антропометрические показатели детей на первом месяце жизни

Показатели	Основная группа		p (1–2)	Контрольная группа		p (3–4)	p (1–4)	p (2–4)
	подгруппа 1	подгруппа 2		подгруппа 3	подгруппа 4			
Масса тела при рождении (кг)	4,2 (4,1–4,4)	4,2 (4,1–4,4)	0,186	3,4 (3,2–3,7)	3,4 (3,3–3,5)	0,846	0,0001	0,0001
ИМТ при рождении (кг/м^2)	13,8 (13,3–14,2)	13,9 (13,4–14,5)	0,119	12,4 (12,1–12,9)	12,7 (12,3–13,1)	0,568	0,0001	0,0001
КГ при рождении (кг/м^3)	24,8 (23,6–26,0)	25,2 (24–26,7)	0,244	23,8 (22,5–24,8)	23,9 (23,2–25,2)	0,568	0,152	0,01
Адипонектин при рождении (мкг/мл)	43,6 (34,0–48,9)	38,7 (32,1–58,6)	0,783	59,9 (39,5–75,9)	59,0 (45,0–75,2)	0,961	0,961	0,027
Лептин при рождении (нг/мл)	98,1 (4,8–140,7)	46,5 (5,6–137,9)	0,611	71,4 (62,5–90,5)	86,0 (28,2–95,3)	0,716	0,716	0,765
Масса тела на 28–30 день (кг)	5,4 (5,2–5,7)	5,03 (4,7–5,2)	0,0001	4,6 (4,3–4,8)	4,2 (4,06–4,4)	0,043	0,0001	0,0001
ИМТ на 28–30 день (кг/м^2)	16,6 (16,0–17,2)	15,6 (14,7–16,2)	0,0001	15,0 (14,5–15,6)	14,6 (14,0–15,0)	0,374	0,0001	0,0001
КГ на 28–30 день (кг/м^3)	29,1 (27,6–30,4)	27,5 (25,8–28,6)	0,002	26,8 (26,4–28,5)	26,8 (25,9–28,5)	0,927	0,0001	0,472
Прибавка массы тела на 28–30 день (кг)	1,1 (1,08–1,3)	0,78 (0,52–0,89)	0,0001	1,1 (1,02–1,21)	0,74 (0,61–0,89)	0,0001	0,0001	0,571
Адипонектин на 28–30 день (мкг/мл)	44,1 (28,1–66,2)	50,0 (36,4–62,2)	0,535	55,1 (37,4–41,7)	50,1 (36,2–70,4)	1,000	1,000	0,725
Лептин на 28–30 день (нг/мл)	123,5 (86,4–154,2)	65,8 (35,4–113,4)	0,005	39,4 (15,2–51,1)	31,6 (9,8–44,9)	0,698	0,0001	0,003
Грудное вскармливание	70,6%	51,2%		93,3%				

Прибавка массы за период наблюдения в 1-й группе составила 1,1 (1,08–1,3) кг, во 2-й — 0,78 (0,52–0,89) (p=0,0001). Дети находились на различных видах вскармливания. Грудное молоко в 1-й подгруппе получали 70,6%, во 2-й — 51,2% детей, в контрольной группе — 93,3%. В группе контроля у 25 (83,3%) младенцев прибавка массы тела к концу 1-го месяца жизни была 0,74 (0,61-0,89) кг и достоверно не отличалась от прибавки в аналогичной подгруппе крупновесных новорожденных. Уровень лептинемии во 2-й подгруппе был выше, чем в 4-й (p=0,003), что позволяет предположить наличие лептинорезистентности у доношенных детей, родившихся крупными к сроку гестации (рисунок).

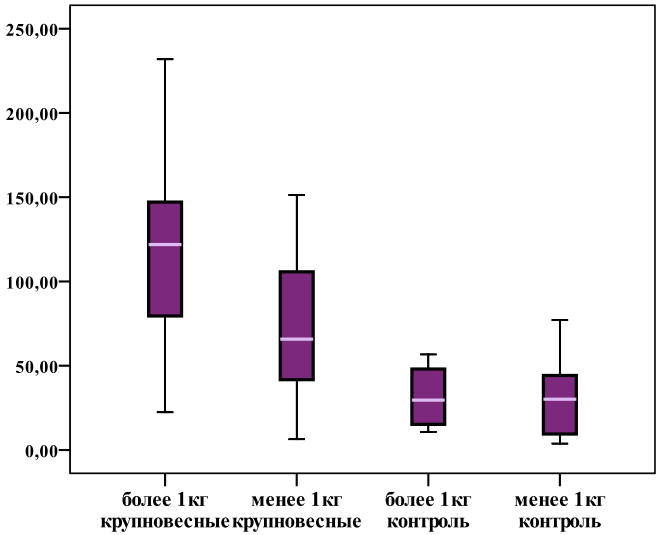


Рисунок — Уровни содержания лептина в сыворотке крови у детей на первом месяце жизни при различной прибавке массы тела (p=0,005–0,0001)

Нами не было выявлено отличий в концентрации сывороточного адипонектина (p=0,725–1,000). Определена отрицательная корреляция между адипонектинемей и КГ в 1-й месяц жизни (r=–0,560, p=0,024).

Выводы. Выявлено повышенное содержание сывороточного лептина у крупновесных новорожденных детей, имевших прибавку массы тела за 1-й месяц жизни более 1 кг в сочетании с увеличением показателей массы и индекса массы тела. Определена отрицательная корреляция между адипонектинемей и коэффициентом гармоничности в 1-й месяц после рождения. Установленные изменения показателей адипокинов в крови могут быть предикторами метаболического дисбаланса у этой группы пациентов в будущем.

Литература

1. Нетребенко, О.К. Ожирение у детей: истоки проблемы и поиски решений / О.К. Нетребенко // Педиатрия. — 2011. — Т. 90, № 6. — С. 104–113.

2. Preventing of childhood obesity during infancy in UK primary care: a mixedmethods study of HCP's knowledge, beliefs and practice / S.A. Redsell [et al.] // BMC Fam. Pract. — 2011. — Vol. 12. — P. 54–79.

3. Cord blood leptin and adiponectin as predictors of adiposity in children at 3 years of age: a prospective cohort study / S. **Christos [et al.]** // Pediatrics. — 2009. — Vol. 123, № 2. — P. 682–689.

4. Changes in body mass index, leptin and adiponectin in Japanese children during a three-year follow-up period: a population-based cohort study / R. Nishimura [et al.] // Cardiovasc. Diabetol. — 2009. — Vol. 8. — P. 30.

5. Meier U. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin / U. Meier, A.M. Gressner // Clin. Chem. — 2004. — Vol. 50, № 9. — P. 1511–1525.

6. Солнцева, А.В. Ожирение у детей. Вопросы этиологии и патогенеза / А.В. Солнцева, А.В. Сукало // Мед. новости. — 2008. — № 3. — С. 7–13.

7. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes / P. Scherer [et al.] // J. Biol. Chem. — 1995. — Vol. 270, № 45. — P. 26746–26749.

8. Adiponectin differentially regulates cytokines in porcine macrophages / M.C. Wulster-Radcliffe [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2004. — Vol. 316, № 3. — P. 924–929.

9. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase / T. Yamauchi [et al.] // Nat. Med. — 2002. — Vol. 8, № 11. — P. 1288–1295.

10. Adiponectin in human cord blood: relation to fetal birth weight and gender / E. Sivan [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88, № 12. — P. 5656–5660.

Поступила 13.11.2012

ADIPONECTIN AND SERUM LEPTIN LEVELS IN LARGE NEWBORNS WITH DIFFERENT WEIGHT GAIN DURING THE FIRST MONTH OF LIFE

Butyhina V.L., Solntsava A.V., Sukalo A.V., Harachka A.N.

Belarussian State Medical University, Minsk, Belarus

Summary. Our findings: hyperleptinemia and negative correlation link between PI and adiponectin levels in LGA newborns with a weight gain more than 1.0 kg during the first month of life can be a predictor of unfavorable metabolic imbalance in the future.

Keywords: adiponectin, leptin, large for gestational age (LGA) newborn.

НЕИНВАЗИВНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ БИЛИРУБИНЕМИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ С ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ

Вильчук К.У., Гнедько Т.В., Кухтик О.В.

Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

Резюме. Наиболее частой причиной развития физиологической желтухи у новорожденных является нарушение конъюгирования билирубина в печени и повышение его уровня в крови за счет непрямой фракции. С целью предупреждения развития гипербилирубинемии в практической работе обосновано использование неинвазивного определения уровня билирубина. У доношенных новорожденных с физиологической желтухой коэффициент корреляции между концентрацией билирубина в крови и показателем кожной фотометрии составил 0,49. Неинвазивный метод определения билирубина позволил оценить интенсивность и динамику билирубинемии при физиологической желтухе у новорожденных в ранний неонатальный период.

Ключевые слова: новорожденные, физиологическая желтуха, общий билирубин.

Введение. Неонатальная желтуха как физиологическое состояние отражает взаимодействие между продукцией и метаболизмом билирубина и встречается фактически у всех новорожденных [1–3]. Наиболее частой причиной развития физиологической желтухи у новорожденных является повышение уровня несвязанного (непрямого) билирубина в крови из-за нарушения конъюгирования билирубина в печени. Прежде всего данное явление у новорожденных обусловлено низкой активностью фермента, катализирующего конъюгирование билирубина в печени [1, 3–5].

Обычно физиологическая желтуха полностью исчезает ко 2–3 неделе жизни [4, 5]. Однако у небольшого процента новорождённых отмечается осложненное течение с образованием высоких уровней неконъюгированного билирубина в крови, которые могут оказать токсическое действие на головной мозг, особенно при таких условиях, как сниженная альбумин-связывающая способность, ацидоз. При развитии билирубиновой энцефалопатии происходит прокрашивание базальных ганглиев, что связано с тяжелым и необратимым повреждением головного мозга. В связи с этим данная проблема сохраняет свою актуальность и в настоящее время [6–8].

Контроль уровня билирубина в обязательном порядке требуется всем новорожденным из группы риска по развитию гипербилирубинемии, а также гемолитической болезни, обусловленной изоиммунизацией. К объективным методам контроля относится измерение содержания общего билирубина в плазме или сыворотке крови прямым фотометрированием или биохимическим анализом. Забор крови у новорожденного сопровождается нарушением целостности тканей, риском инфицирования, болевым синдромом. В связи с этим для проведения скрининга большое значение имеют неинвазивные методы, широко используемые в клинической практике многими неонатологами [8, 9]. Одним из таких методов при неонатальной желтухе является транскутанная билирубинометрия. Эффективность и безопасность измерения уровня транскутанного билирубина доказана во многих зарубежных рандомизированных исследованиях при использовании билирубинометров различных фирм: BiliCheck; Respironics Inc, Marietta, Konica-Minolta AirShields JM-103; Dräger Medical, Incю [8–10]. В Беларуси для неинвазивного контроля уровня билирубина у новорожденных детей используется аппарат «АНКУБ Спектр» в соответствии с инструкцией по применению № 160-1208 «Технология выявления и мониторинга гипербилирубинемии у новорожденных с использованием диагностического аппарата “АНКУБ Спектр”».

Цель исследования — определить диагностическую эффективность использования неинвазивной билирубинометрии у доношенных новорожденных с физиологической желтухой.

Материалы и методы исследования. Проведено комплексное обследование и наблюдение 48 доношенных новорожденных детей, находившихся в

родильных отделениях РНПЦ «Мать и дитя» в 2011 г. Все дети были на грудном вскармливании. Критерии включения в группу исследования: гестационный возраст 38–40 недель, оценка по шкале Апгар на 1и 5 минуте 8 баллов и более, постнатальный возраст на момент исследования до 7 суток, максимальный уровень билирубина менее 256 мкмоль/л. Критерии исключения: гестационный возраст <38 недель, зеленые воды, уровень гематокрита свыше 60, положительная реакция Кумбса, врожденная инфекция. Проведен анализ анамнестических данных матерей обследованной группы детей: возраст, количество и исходы предыдущих беременностей, наличие хронических гинекологических заболеваний, экстрагенитальная патология; особенности течения беременности и родов, характер околоплодных вод. Кроме того, проведена оценка течения раннего неонатального периода у обследованных детей (параметры физического развития, наличие нарушений адаптации). Интенсивность желтухи оценивалась ежедневно в одно и то же время утром посредством неинвазивной билирубинометрии. Измерение уровня общего билирубина проводилось с помощью аппарата «АНКУБ Спектр» производства НПК «Люзар» (РБ). Методика транскутанной билирубинометрии с использованием прибора «АНКУБ Спектр» проста и заключается в следующем: прибор устанавливают на участок кожной поверхности в области лба и удерживают до появления звукового сигнала и зеленого индикатора. Продолжительность измерения составляет 2 с. Окончание звукового сигнала свидетельствует о завершении измерения. Повторное измерение возможно через 5 с. Измерение общего билирубина неинвазивным методом производили трижды сразу же после взятия пробы крови для биохимического исследования.

Статистический анализ результатов проводился при помощи пакета программ статистического анализа STATISTICA 6.0 для Windows software («StatSoft» США) и AtteStat для Windows software. Проверка соответствия распределения количественных данных закону нормального распределения выполнялась с помощью критерия Шапиро — Уилка (W-критерий). При распределении, отличном от нормального, данные представлены как медиана (Me), 25-ый и 75-ый перцентели (P25 и P75). При проведении корреляционного анализа использовали (коэффициент Спирмана — R). Слабая корреляция определялась при значении коэффициента, равном или ниже 0,25; умеренная — более 0,25, но менее 0,75; сильная — равном или более 0,75. Проведен ROC-анализ с построением кривых. Оценивали диагностическую чувствительность, диагностическую специфичность, прогностическую ценность положительного и отрицательного результатов, прогностическую значимость, а также диагностическую эффективность транскутанной билирубинометрии. Прогностическую ценность положительного результата (ПЦПР) рассчитывали по формуле: ДЧ×Р/(ДЧ×Р + (1 – ДС)(1 – Р)), прогностическую ценность отрицательного результата (ПЦОР) рассчитывали по формуле: (ДС×(1 – Р))/((1 – ДЧ)×Р + ДС×(1 – Р)), а прогностическую значимость оценивали по отношению правдоподобия, значение которого должно превышать 1. Отношение правдоподобия рассчитывали

по формуле: ДЧ/(1 – С). Диагностическая эффективность рассчитывалась по формуле: (ДЧ + ДС)/2.

Результаты и обсуждение. Продолжительность пребывания обследованных младенцев в родильном отделении составила 7,0 (6,0–8,0) койко-дней. Все дети были выписаны в удовлетворительном состоянии с уровнем общего билирубина 177,0±35,5 мкмоль/л и массой тела 3430 (3235,0–3797,5) г.

В репродуктивном анамнезе у матерей обследованных детей отмечались: медицинский аборт у 20%, самопроизвольный аборт у 13,3%, у 2,2% женщин зарегистрирована неразвивающаяся беременность.

Настоящая беременность была первой у 11 (24,4%) родильниц, второй — у 25 (55,6%), третьей и более — у 13 (28,9%). Первые роды регистрировались у 18 (40%) матерей, вторые — у 22 (48,9%), третьи — у 9 (20%). Через естественные родовые пути родилось 69% новорожденных, оперативным путем — 14 младенцев (31%), из них 2,2% — экстренным и 28,8% — плановым родоразрешением.

Проанализирована экстрагенитальная патология матерей обследованных детей. В структуре экстрагенитальных заболеваний преобладали болезни органов дыхания и желудочно-кишечного тракта. Эндокринная патология диагностировалась у 7 (15,6%) и была представлена сахарным диабетом и болезнью Грейвса — Базедова.

Гинекологическая патология в виде кольпита регистрировалась у 14 (31,1%). Инфекции, передающиеся половым путем, выявлялись у 11 (23%) женщин и были представлены хламидийной, уреаплазменной и герпетической инфекциями. Эрозия шейки матки и аднексит встречались у 28,9 и 6,7% пациенток соответственно. У 3 беременных (6,7%) выявлена миома матки.

Течение беременности осложнилось хронической фетоплацентарной недостаточностью у 15,6% родильниц, истмико-цервиальной недостаточностью — у 11,1%. Анемия во время беременности, маловодие и задержка развития плода выявлены у 2,2% женщин, а угроза прерывания и гестоз — у 57,8 и 6,7% соответственно. При анализе течения родов отмечено по 2 случая обвития пуповиной и амниотомии, по 1 случаю развития первичной слабости родовой деятельности и наличия короткой пуповины. Дительность 1-го периода родов составила 5 ч (5–6) и 45 мин (17,5–47,5), длительность 2-го периода — 22 мин (20–30), 3-го периода — 10 мин (10–10). Длительность безводного периода была 6 ч (3,5–8,5).

Клиническая оценка состояния здоровья обследованных детей включала антропометрические показатели, сумму баллов по шкале Апгар и мониторинг убыли массы тела в динамике раннего неонатального периода. Среди новорожденных было мальчиков 27 (60%) и девочек 18 (40%). Максимальная убыль массы тела отмечалась на 4 (3,0–4,0) сутки и составила 5 (3,9–6,1)%.

Антропометрические данные и оценка по шкале Апгар у обследованных новорожденных представлены в таблице.

Таблица — Общая характеристика обследованных новорожденных при рождении, Me (P25–P75)

Показатели	Обследованная группа (n=48)
Гестационный возраст (нед)	39 (39–40)
Масса тела (г)	3480 (3275–3845)
Длина тела (см)	53 (52,0–54,5)
Окружность головы (см)	35 (34–36)
Окружность груди (см)	34 (33–35)
Апгар 1 (баллы)	8,0 (8,0–8,0)
Апгар 5 (баллы)	8,0 (8,0–8,0)

При анализе течения раннего неонатального периода у обследованных детей установлено, что максимальная убыль массы тела отмечалась на 4 (3,0–4,0) сутки и составила 5 (3,9–6,1)%. Желтуха появилась на 3 (3–4) сутки, а исчезла на 7,0 (6,0–8,0) сутки. Длительность желтухи составила 3,0 (3,0–4,0) суток.

Фототерапия назначена 13 (27,1%) младенцам в возрасте 5 (4–6) суток, а отменена на 6,0 (6,0–8,0) день жизни. Длительности фототерапии составила 24 (12–30) ч.

Максимальный уровень общего билирубина регистрировался на 5,0 (4,0–6,0) сутки и составил 186,5 (166,5–227,0) мкмоль/л. Показатели неинвазивной билирубинометрии в этот период определялись в диапазоне 168,90 (138,2–207,2) мкмоль/л.

Коэффициент корреляции между концентрацией максимального уровня общего билирубина в крови и уровнем билирубинометрии в области лба составил 0,49 ($p<0,001$). Для уровня транскутанного билирубина, имеющего диагностическую ценность, строилась ROC-кривая (рисунок), с помощью которой рассчитывалась максимальная диагностическая чувствительность и специфичность.

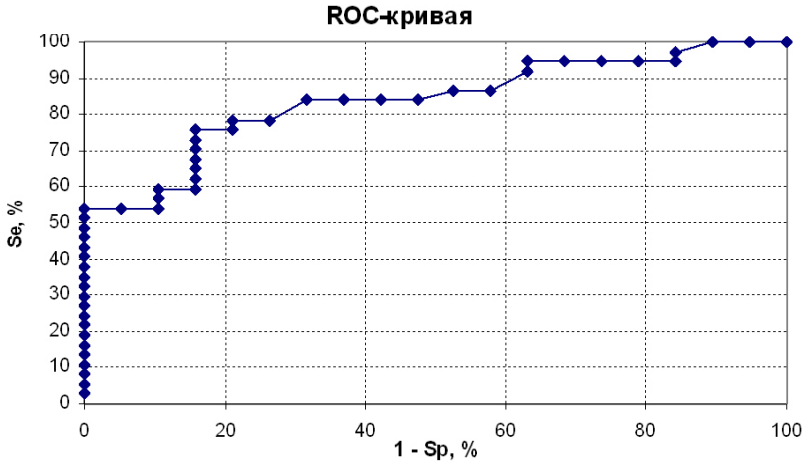


Рисунок — Оценка эффективности неинвазивного определения уровня билирубина у новорожденных при физиологической желтухе

При проведении ROC-анализа для транскутанного билирубина его диагностическая чувствительность составила 75,6%, специфичность — 84,2% (95%ДИ 0,7%–0,9%), прогностическая ценность положительного результата — 0,9, прогностическая ценность отрицательного результата — 0,6, прогностическая значимость — 4,8, диагностическая эффективность — 80,0%.

Заключение. Таким образом, установлена высокая диагностическая эффективность использования аппарата «АНКУБ Спектр» для проведения неинвазивной билирубинометрии у доношенных новорожденных с неонатальной желтухой, что позволяет рекомендовать внедрение данной технологии для объективной оценки физиологического уровня билирубинемии в раннем неонатальном периоде.

Литература

1. Visual assessment of jaundice in term and late preterm infants / R. Keren [et al.] // Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. — 2009. — Vol. 94. — P. 317–322.

2. Early diagnosis of neonatal cholestatic jaundice / I. Eric [et al.] // Arch. Canadian Family Physician. — 2009. — Vol. 55. — P. 317–322.

3. Paul, S.P. Prolonged jaundice in neonates / S.P. Paul, V. Hall, T.M. Taylor // Pract. Midwife. — 2012. — Vol. 15, № 6. — P. 14–17.

4. Why should we care about neonatal hyperbilirubinemia in 2011? / F. Raimondi [et al.] // J. Matern. Fetal Neonatal Med. — 2011. — Vol. 24, suppl. 1. — P. 83–84.

5. Lauer, B.J. Hyperbilirubinemia in the newborn / B.J. Lauer, N.D. Spector // Pediatr. Rev. — 2011. — Vol. 32, № 8. — P. 341–349.

6. Schwartz, H.P. Hyperbilirubinemia: current guidelines and emerging therapies / H.P. Schwartz, B.E. Haberman, R.M. Ruddy // Pediatr. Emerg. Care. — 2011. — Vol. 27, № 29. — P. 884–889.

7. Stevenson, D.K. Bilirubin production and the risk of bilirubin neurotoxicity / D.K. Stevenson, H.J. Vreman, R.J. Wong // Semin. Perinatol. — 2011. — Vol. 35, № 3. — P. 121–126.

8. Johnson, L. The clinical syndrome of bilirubin-induced neurologic dysfunction / L. Johnson, V.K. Bhutan // Semin. Perinatol. — 2011. — Vol. 35, № 3. — P. 101–113.

9. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation // Pediatrics. — 2004. — Vol. 114. — P. 387–392.

10. Transcutaneous bilirubin nomograms: a systematic review of population differences and analysis of bilirubin kinetics / D. De Luca [et al.] // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. — 2009. — Vol. 163, № 11. — P. 1054–1059.

Поступила 08.11.2012

NONINVASIVE DETERMINATION OF TOTAL BILIRUBIN IN INFANTS WITH PHYSIOLOGICAL JAUNDICE

Vilchuk K.U., Gnedko T.V., Kuchtik O.V.

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

Summary. The most common cause of physiologic jaundice in newborns is a violation of the conjugation of bilirubin in the liver and the increase of its level

in blood. In order to prevent the development of hyperbilirubinemia in practice it is necessary to use a noninvasive bilirubin determination. The correlation coefficient between concentration of blood bilirubin and transcutaneous bilirubin is 0.49. It is possible to assess the intensity and dynamics of hyperbilirubinemia in newborns with physiologic jaundice in their early neonatal period with transcutaneous bilirubinometer.

Keywords: newborn, physiological jaundice, total bilirubin.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО СОСТОЯНИЯ ПУПОВИННОЙ КРОВИ У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С УЧЕТОМ МИОКАРДИАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ

Вильчук К.У.[1], Гнедько Т.В.[1], Лашина Н.Б.[1],
Кравчук В.Г.[2], Снапков В.С.[2], Овчинникова Л.Ф.[1]

[1]Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»;
[2]Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения,
Минск, Беларусь

Резюме. Проведена комплексная оценка постгипоксической кардиоадаптации у здоровых доношенных новорожденных детей с позиций изучения кислотно-основного состояния пуповинной крови (артериальной и венозной) и определения кардиоспецифического белка — тропонина Т в сыворотке пуповинной крови у доношенных новорожденных детей

Ключевые слова: новорожденный ребенок, кислотно-основное состояние пуповинной крови, тропонин Т, кардиоадаптация.

Введение. С целью дифференциальной диагностики различных повреждений сердечно-сосудистой системы у новорожденных детей используются биохимические маркеры поражения миокарда. К высокочувствительным и специфичным тестам, характеризующим состояние миокарда, могут быть отнесены кардиоспецифический белок тропонин Т и кардиоспецифические ферменты МВ-фракция креатинфосфокиназы и 1 фракция лактатдегидрогеназы сыворотки крови. Ведется поиск наиболее специфичного биохимического маркера повреждения кардиомиоцитов при гипоксической ишемии миокарда, одним из которых может стать тропонин Т. Наличие такого маркера позволит успешно осуществлять диагностику гипоксической ишемии миокарда в случаях «немых» повреждений, когда отсутствуют изменения на электрокардиограмме [1].

До настоящего времени нет комплексного подхода изучения постгипоксической кардиоадаптации новорожденных с позиций изучения кислотно-основного состояния пуповинной крови. Существующие фрагментарные исследования этих аспектов не позволяют решить многих практических вопросов при постгипоксическом синдроме у новорожденных детей [2].

Цель исследования: установить зависимость показателей кислотно-основного состояния пуповинной крови от уровня тропонина Т у доношенных новорожденных детей.

Материалы и методы исследования. Комплексное клинико-лабораторное обследование проведено у 61 доношенного ребенка, рожденного без признаков асфиксии путем кесарева сечения. Биохимическое исследование сыворотки пуповинной крови с определением уровня кардиоспецифического фермента тропонина Т проводилось методом иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием электрохемилюминесцентной технологии (тест Elecsys Troponin T STAT).

Параметры кислотно-основного состояния (КОС) и газового состава определялись с использованием газового анализатора ABL800 в артериальной и венозной пуповинной крови.

Статистическую обработку полученных данных проводили по общепринятым методам статистической обработки данных с использованием лицензионной программы Excel.

Результаты исследования и обсуждение. Все обследованные дети родились доношенными путем кесарева сечения с оценкой по шкале Апгар на 1-й минуте 8,00±0,00 балла, к 5-й минуте оценка по шкале Апгар составила 8,00±0,00 балла.

Критерии включения в исследуемую группу:

– оценка по шкале Апгар на 1-й минуте 8–9 баллов;

– отсутствие признаков асфиксии в родах (по результатам кислотно-основного состояния и газового состава артериальной пуповинной крови, значения pH<7,15 в артериальной пуповинной крови принято считать критерием в постановке диагноза «асфиксия при рождении»).

Критерии исключения из исследуемой группы:

– значения pH<7,15 в артериальной пуповинной крови;

– использование эндотрахеального наркоза при оперативном родоразрешении.

В зависимости от уровня тропонина Т в сыворотке пуповинной крови все новорожденные дети были разделены на 2 группы:

1-ую группу составили 50 (82%) доношенных новорожденных детей, уровень тропонина Т в сыворотке пуповинной крови которых определялся в концентрации ≤0,014 нг/мл (0,01–0,014 нг/мл — диапазон нормальных значений тропонина Т в пуповинной крови, уровень тропонина Т в сыворотке пуповинной крови в концентрации 0,01 нг/мл является порогом аналитической чувствительности теста Elecsys Troponin T STAT).

2-ая группа включала 11 (18%) доношенных новорожденных детей, уровень тропонина Т в сыворотке пуповинной крови которых составил ≥0,014 нг/мл.

Показатели газового состава и кислотно-основного состояния венозной и артериальной пуповинной крови у обследованных доношенных новорожденных детей обеих групп представлены в таблицах 1–2.

Таблица 1 — Показатели газового состава и кислотно-основного состояния венозной пуповинной крови у обследованных доношенных новорожденных детей без асфиксии при рождении, Me [LQ; UQ]

Показатели	1-ая группа	2-ая группа
pH	7,37 [7,33–7,40]	7,28 [7,23–7,35]
pCO_2 (мм рт.ст.)	42,30 [38,90–46,10]	52,10 [42,80–59,00]
pO_2 (мм рт.ст.)	**28,35 [24,60–32,20]**	**18,40 [17,70–28,20]**
ctHb (г/дл)	14,60 [12,70–15,55]	16,00 [13,20–16,70]
ctO_2 (%)	52,05 [40,75–67,15]	29,25 [19,05–53,40]
FO_2Hb (%)	51,25 [40,10–65,15]	28,90 [18,75–52,45]
FCOHb (%)	0,75 [0,40–1,10]	0,40 [0,05–0,90]
FHHb (%)	47,20 [32,65–58,05]	69,85 [45,75–79,70]
FMetHb (%)	1,20 [1,00–1,25]	1,25 [1,10–1,50]
FHbF (%)	93,00 [86,00–100,00]	95,00 [95,00–95,00]
Электролиты		
cK^+ (ммоль/л)	4,00 [3,60–4,40]	4,60 [4,30–5,20]
Остаточные (ммоль/л)	–2,00 [–5,90–0,90]	–8,90 [–10,55–1,70]
Остаточные (ммоль/л)	2,90 [–1,70–5,20]	–3,95 [–6,55–6,10]
mOsm,c (ммоль/кг)	265,55 [261,50–269,60]	263,40 [258,10–268,15]
cNa^+ (ммоль/л)	131,00 [129,00–134,00]	128,00 [126,00–132,00]
cCa^{2+} (ммоль/л)	0,99 [0,83–1,21]	1,03 [0,88–1,05]
cCI– (ммоль/л)	109,00 [108,00–112,00]	110,00 [109,00–113,00]
Метаболиты:		
cGlu (ммоль/л)	3,60 [3,10–3,90]	2,90 [2,90–3,50]
cLac (ммоль/л)	1,35 [1,20–1,80]	2,10 [1,70–3,00]
ctBiI (мкмоль/л)	22,50 [18,00–27,50]	23,50 [18,50–28,50]
Параметры с температурной поправкой:		
pH(T),c	7,37 [7,34–7,40]	7,28 [7,23–7,35]
pCO_2(T),c (мм рт.ст.)	41,90 [38,80–46,40]	52,10 [42,80–59,00]
pO_2(T),c (мм рт.ст.)	28,70 [24,70–32,20]	18,40 [17,20–28,20]
Кислородный статус		
ctO_2,c %	10,45 [8,15–12,80]	6,15 [3,80–12,90]
P50,c (мм рт.ст.)	25,71 [23,66–30,49]	28,15 [25,36–30,10]
Кислотно-щелочной статус:		
cBase(Ecf),c (ммоль/л)	–0,70 [–2,80–0,40]	–2,70 [–3,50–(–1,40)]
$cHCO_3$–(P,st),c (ммоль/л)	22,30 [20,45–23,60]	19,85 [18,25–21,60]
cBase(B),c (ммоль/л)	–1,55 [–3,30–(–0,05]	–3,90 [–4,80–(–1,40)]
ABE,c (ммоль/л)	–1,5500 [–3,30–(–0,05)]	–3,90 [–4,80–(–1,40)]
SBE,c (ммоль/л)	–1,0500 [–2,80–0,20]	–2,45 [–3,30–(–1,40)]
Анионный промежуток (ммоль/л)	4,60 [0,00–8,20]	4,30 [–5,20–12,50]

Таблица 2 — Показатели газового состава и кислотно-основного состояния артериальной пуповинной крови у обследованных доношенных новорожденных детей без признаков асфиксии при рождении, Me [LQ; UQ]

Показатели	1-ая группа	2-ая группа
pH	7,33 [7,31–7,35]	7,26 [7,21–7,33]
pCO_2 (мм рт.ст.)	47,20 [44,45–52,75]	47,75 [45,70–72,60]
pO_2 (мм рт.ст.)	21,40 [17,45–25,15]	19,30 [18,30–23,10]
ctHb (г/дл)	14,05 [12,40–15,00]	19,95 [12,00–16,50]
ctO_2 (%)	30,90 [20,30–41,40]	23,30 [20,30–22,40]
FO_2Hb (%)	30,45 [20,00–40,60]	22,00 [20,00–22,20]
FCOHb (%)	0,20 [0,00–0,50]	–0,10 [–0,30–0,00]
FHHb (%)	68,00 [57,40–78,70]	76,80 [76,50–78,70]
FMetHb (%)	1,30 [1,20–1,40]	1,40 [1,30–1,40]
FHbF (%)	49,80 [47,00–92,00]	
Электролиты		
cK^+ (ммоль/л)	3,65 [3,25–4,25]	2,85 [3,40–4,30]
Остаточные (ммоль/л)	1,20 [–4,75–6,45]	–4,00 [–14,00–3,60]
Остаточные (ммоль/л)	4,60 [–0,55–9,85]	–0,50 [–9,50–7,90]
mOsm,c (ммоль/кг)	265,35 [260,50–269,35]	262,25 [257,00–268,50]
cNa^+ (ммоль/л)	131,00 [129,00–134,00]	128,00 [127,00–133,00]
cCa^{2+} (ммоль/л)	0,78 [0,48–1,05]	0,99 [0,76–1,22]
cCI– (ммоль/л)	107,00 [103,00–110,00]	110,00 [108,00–117,00]
Метаболиты:		
cGlu (ммоль/л)	3,00 [2,55–3,30]	2,75 [2,60–3,00]
cLac (ммоль/л)	1,40 [1,10–1,70]	2,05 [1,70–3,20]
ctBil (мкмоль/л)	18,00 [16,00–28,00]	17,00 [15,00–25,00]
Параметры с температурной поправкой:		
pH(T),c	7,33 [7,31–7,35]	7,26 [7,21–7,33]
pCO_2(T),c (мм рт.ст.)	47,15 [44,35–51,90]	47,75 [45,70–72,30]
pO_2(T),c (мм рт.ст.)	23,30 [17,40–25,20]	19,30 [18,30–23,10]
Кислородный статус	5,85 [4,40–7,50]	5,00 [3,90–5,40]
ctO_2,c %	29,15 [24,13–34,14]	32,48 [29,89–61,50]
P50,c (мм рт.ст.)	–0,90 [–2,90–1,30]	–1,35 [–3,90–(–0,40)]
Кислотно-щелочной статус:		
cBase(Ecf),c (ммоль/л)	21,45 [19,80–22,80]	20,80 [20,00–21,50]
$cHCO_3$–(P,st),c (ммоль/л)	–2,20 [–3,60–(–0,30)]	–2,60 [–2,70–(–1,30)]
cBase(B),c (ммоль/л)	–2,20 [–3,60–(–0,30)]	–2,65 [–7,00–(–1,30)]
ABE,c (ммоль/л)	–1,70 [–3,30–0,80]	–0,60 [–2,10–(–0,40)]
SBE,c (ммоль/л)	–1,70 [–3,30–0,80]	2,20 [–4,90– (–14,50)]
pH разница	0,046 [0,026–0,061]	0,024 [0,010–0,057]
Разница по лактату (ммоль/л)	–0,10 [–0,30–0,10]	0,050 [–0,30–0,40]
Разница по анионному промежутку (ммоль/л)	–3,0 [–6,10–(–0,30)]	–1,80 [–4,00–0,20]

При комплексной оценке результатов исследования установлены достоверные различия между группами обследованных детей по уровню pO_2 в венозной пуповинной крови (U=2,00, p=0,04). У новорожденных первой группы медиана показателя $pO_{2\ в}$ венозной пуповинной крови составила 28,35 мм рт. ст.

[24,60–32,20], а у детей второй группы — 18,40 мм рт. ст. [17,70–28,20]. Следовательно, при значении $pO_2 \leq 24,60$ мм рт. ст. отмечались нарушения в миокардиальных структурах.

Заключение. При оценке по шкале Апгар 8 баллов на 1-й минуте отмечается широкий диапазон показателя pH пуповинной крови (артериальной и венозной) и уровня кардиоспецифического белка тропонина Т (0,01–0,05 нг/мл).

У здоровых доношенных новорожденных детей пуповинный уровень кардиоспецифического белка тропонина Т выше 0,014 нг/мл отмечался у 18% детей.

Определение в венозной пуповинной крови показателя $pO_2 \leq 24,60$ мм рт. ст. прогнозирует развитие нарушений в миокардиальных структурах.

Установленные диапазоны параметров кислотно-основного состояния и газового состава пуповинной крови могут рассматриваться как нормативные диапазоны у здоровых доношенных новорожденных детей.

Литература

1. Роль функциональных методов исследования и определения кардиоспецифического тропонина Т сыворотки крови в диагностике гипоксической ишемии миокарда у новорожденных / С.Ф. Гнусаев [и др.] // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. — 2005. — № 1. — С. 28–33.

2. Шведов, К.С. Кислотно-основное состояние и газовый состав крови / К.С. Шведов // Респираторный дистресс у новорожденных. — Екатеринбург, 2011. — С. 260–282.

3. Comparison of serum cardiac troponin T and creatine kinase MB isoenzyme mass concentrations in asphyxiated term infants during the first 48 h of life / N.Y. Boo [et al.] // J. Paediatr. Child Health. — 2005. — Vol. 41, № 7. — P. 331–337.

Поступила 12.11.2012

DETERMINATION AND CLINICAL SIGNIFICANCE OF ACID-BASE STATUS OF UMBILICAL CORD BLOOD IN FULL-TERM NEONATES WITH MYOCARDIAL DISORDERS

Vilchuk K.U.[1], Gnedko T.V.[1], Lashyna N.B.[1], Kravchuk V.G.[2], Snapkov V.S.[2], Ovchinnikova L.F.[1]

[1]Republican Scientific Practical Centre «Mother and Child»;
[2]Republic Center for Medical Rehabilitation and Balneotherapy, Minsk, Belarus

Summary. There was done the complex estimation of posthypoxic cardioadaptation in healthy full-term newborns with the studying of acid-base status of umbilical cord blood (arterial and venous). There was determined the cardiac protein - troponin T in cord blood serum in term newborns.

Keywords: newborn, acid-base status of umbilical cord blood, troponin T, cardioadaptation.

РОЛЬ ПРОБЛЕМНОЙ КОМИССИИ В ОРГАНИЗАЦИИ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ МАТЕРЯМ И ДЕТЯМ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Вильчук К.У., Митрошенко И.В.

Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

Резюме. В статье представлен опыт работы проблемной подкомиссии по гинекологии, акушерству и педиатрии Министерства здравоохранения Республики Беларусь с момента ее создания. Указаны нормативные правовые документы, регламентирующие ее деятельность. Обозначены цель, основные направления и результаты работы за пять лет.

Ключевые слова: проблемная подкомиссия по гинекологии, акушерству и педиатрии Министерства здравоохранения Республики Беларусь, цель, достижения, проблемы.

Введение. В целях сохранения и укрепления демографического потенциала Республики Беларусь, постоянного контроля за динамикой показателей смертности и здоровья матери и ребенка, принятия оперативных мер по улучшению качества оказания медицинской помощи матерям и детям, контролю за их эффективностью была создана проблемная подкомиссия по гинекологии, акушерству и педиатрии (далее проблемная подкомиссия).

Деятельность проблемной подкомиссии по гинекологии, акушерству и педиатрии в структуре проблемной комиссии Министерства здравоохранения Республики Беларусь с момента ее создания была регламентирована приказами Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 781 «О создании проблемных комиссий по изучению заболеваемости и смертности населения, принятию оперативных мер с целью сохранения и укрепления демографического потенциала республики» от 16.10.2006 (внесены изменения приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 537 от 26.06.2007, внесены изменения и дополнения приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 805 от 09.10.2007, № 182 «О внесении изменений и дополнений в приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 09.10.2007 № 805» от 26.02.2009); № 298 «Об утверждении Инструкции о порядке работы проблемной комиссии» от 23.03.2009; № 674 «О совершенствовании работы проблемной комиссии и признании утратившим силу приказа Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 09.10.2007 № 805» от 07.07.2009; № 271 «О внесении изменений и дополнений в приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 07.07.2009 № 674» от 19.03.2010; № 212 «О совершенствовании работы проблемных комиссий Министерства здравоохранения Республики Беларусь и утверждении инструкции о порядке работы проблемных комиссий» от 04.03.2011 (в редакции приказа Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 02.05.2012 № 484).

Формирование планов выездов в регионы и деятельность проблемной подкомиссии осуществлялись в соответствии с планом работы на текущий год

и на основании оперативной информации, полученной по результатам предыдущих выездов, с использованием преимущественно выездной формы работы. Выезды членов подкомиссии в регионы проводились совместно с сотрудниками профильных кафедр высших медицинских учреждений образования, главными педиатрами и акушерами-гинекологами регионов, руководителями учреждений здравоохранения.

В ходе работы проблемная подкомиссия осуществляла:

– углубленный, целенаправленный системный анализ показателей здоровья матери и ребенка, показателей деятельности организаций здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь матерям и детям в регионах;

– анализ и экспертную оценку случаев смерти детей, имевших высокий риск развития летального исхода в перинатальном периоде;

– оценку взаимодействия и координации действий органов государственной власти с организациями здравоохранения, своевременности реагирования на демографические тенденции в текущий период;

– оценку качества оказания медицинской помощи, своевременности внедрения клинических протоколов диагностики и лечения;

– анализ и оценку оказания организационно-методической и консультативной помощи;

– анализ обучения и повышения квалификации медицинских работников регионов, при этом отдельное внимание уделялось организации обучения специалистов 1–2 уровня, оказанию перинатальной помощи по гинекологии, акушерству и неонатологии, методам пренатальной диагностики на рабочих местах в учреждениях здравоохранения 3 уровня.

В перечень вопросов, определенных вышеуказанными приказами, дополнительно были включены:

– контроль работы организаций здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь матерям и детям по реализации положений Декрета Президента Республики Беларусь № 18 «О дополнительных мерах по государственной защите детей в неблагополучных семьях» от 24.11.2006;

– проведение совещаний (конференций) по результатам работы подкомиссии, которые были отражены в справке проблемной подкомиссии;

– принятие оперативных мер по устранению и предупреждению недостатков, определение путей совершенствования медицинской помощи матерям и детям с учетом региональных особенностей демографического развития, дифференцированного подхода к их реализации.

Анализ качества оказания медицинской помощи матерям и детям в ходе работы проблемной подкомиссии, подкрепленный проводимым ежемесячным мониторингом основных медико-демографических показателей и системно-структурным анализом детской смертности, позволил выявить достижения и проблемы в области охраны здоровья матери и ребенка, определить текущие и перспективные пути для дальнейшего совершенствования организации оказания медицинской помощи женскому и детскому населению республики с целью снижения детской и перинатальной смертности.

Демографические данные и их динамика составили основу для формирования потребностей в медицинской помощи.

По итогам выездов проблемных подкомиссий совместно с управлениями здравоохранения облисполкомов, медицинскими учреждениями образования и работниками местных исполнительных и распорядительных органов власти проводились рабочие совещания.

В соответствии с установленными требованиями по результатам выездов в регионы членами подкомиссии были подготовлены аналитические справки с выводами и предложениями по совершенствованию медицинской помощи женщинам и детям.

По результатам работы проблемных комиссий наиболее типичными были следующие замечания и проблемы:

– отсутствие знаний медицинскими работниками отдельных нормативных правовых документов на местах и использование в работе устаревших форм;

– недостаточный уровень знаний вопросов оказания медицинской помощи подросткам и медицинского обеспечения подготовки юношей к военной службе, неудовлетворительная диспансеризация подростков;

– отдельные нарушения клинических протоколов динамического наблюдения при физиологически протекающей беременности, ведения физиологических родов, диагностики и лечения болезней беременных, рожениц, родильниц, гинекологических болезней;

– в некоторых случаях отсутствие преемственности между акушерско-гинекологическими и терапевтическими службами при ведении беременных женщин, проведении прегравидарной подготовки, госпитализации в соответствии с разноуровневой системой перинатальной помощи;

– необходимость совершенствования пренатальной УЗ-диагностики пороков сердца как врачами УЗ-диагностики областных медико-генетических центров, так и в межрайонных центрах пренатальной диагностики, обучение методике расширенной эхокардиографии;

– недостаточная укомплектованность штата или отсутствие обученных врачей специалистов при наличии достаточного количества оборудования (врачи УЗИ) влечет за собой снижение качества динамического наблюдения за беременными и диспансеризации подростков, что требует укрепления кадрового потенциала, повышения квалификации медицинских кадров, совершенствования непрерывного последипломного обучения;

– отмечается поступательный рост первичной и общей заболеваемости детей преимущественно за счет болезней органов дыхания, увеличения числа детей с пониженной остротой зрения;

– высока доля детского травматизма в структуре заболеваемости и смертности детей, особенно в возрасте старше 15 лет;

– рост детской инвалидности в отдельных регионах и тенденция к росту инвалидности детей в целом по республике говорит о необходимости обратить внимание на сложившиеся проблемы в организации проведения реабилитации детей, особенно в сельской местности и на амбулаторном этапе. При этом

особое внимание следует уделять новым направлениям: реабилитации детей, рожденных с низкой и экстремально низкой массой тела, перенесших ретинопатию недоношенных, перенесших операции на сердце, мозге, после операций по пересадке органов.

Предложения, сделанные по результатам выездов в регионы, были нацелены на совершенствование организации медицинской помощи, материально-технической базы, кадрового обеспечения и обучения специалистов, совершенствования качества оказания медицинской помощи.

В целях совершенствования организации оказания медицинской помощи матерям и детям Министерством здравоохранения совместно с РНПЦ «Мать и дитя» с учетом информации, предоставленной проблемной подкомиссией, были подготовлены нормативные правовые документы, регламентирующие организацию оказания медицинской помощи, некоторые из которых перечислены ниже:

– Приказы Министерства здравоохранения Республики Беларусь:

от 10.05.2007 № 352 «Об утверждении Инструкции о порядке проведения диспансеризации детей»;

от 29.08.2008 № 811 «О внесении изменений и дополнений в приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 10 мая 2007 года № 352»;

от 22.07.2009 № 733 «Об утверждении алгоритма работы организаций здравоохранения по выявлению несовершеннолетних, находящихся в социально-опасном положении, в том числе по причине злоупотребления родителями алкогольными напитками, алкоголизма, наркомании, токсикомании родителей»;

от 23.01.2010 № 52 «Об утверждении Положения о разноуровневой системе перинатальной помощи и порядке ее функционирования в Республике Беларусь»;

от 05.03.2010 № 207 «Об оказании организационно-методической и практической помощи организациям здравоохранения, оказывающим медицинскую помощь матерям и детям»;

от 07.09.2010 № 928 «Об утверждении Порядка проведения разбора и анализа случаев перинатальной, младенческой и детской смертности, фето-инфантильных потерь»;

от 16.11.2010 № 1235 «О совершенствовании организационно-методической работы педиатрической и акушерско-гинекологической службы в Республике Беларусь».

Приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 21.05.2010 № 532 «О внесении изменений и дополнений в приказы Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 31.03.2006 № 239 и от 29.01.2007 № 54 «О порядке сбора информации в области защиты населения и территорий от чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера и ее представлении» были внесены изменения и дополнения в приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 31.03.2006 № 239 «О проведении оперативного контроля за уровнем перинатальной и детской смертности от 0 до 18 лет».

С учетом предложений проблемной подкомиссии были также внесены изменения и дополнения в Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь 11.08.2004 г. № 32 «Об утверждении Инструкции об организации оказания медицинской помощи подросткам в возрасте 15–17 лет», принятыми Постановлениями Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 09.11.2007 № 105.; от 01.07.2008 № 114; от 02.07.2010 № 80.

Предложения РНПЦ «Мать и дитя» внесены в план мероприятий по социальной поддержке семьи и детства, по укреплению здоровья населения и увеличению ожидаемой продолжительности жизни в Национальной программе демографической безопасности Республики Беларусь на 2011–2015 годы.

РНПЦ «Мать и дитя» ежемесячно и ежегодно с учетом данных проблемной подкомиссии готовит справочно-аналитические материалы по основным медико-демографическим показателям, ежегодно предоставляет информационно-аналитические материалы к Коллегиям Министерства здравоохранения Республики Беларусь по итогам работы органов и учреждений здравоохранения и по вопросам состояния материнской и детской смертности в Республике Беларусь; готовит в пределах компетенции вопросы к работе лечебно-контрольного совета Министерства здравоохранения, иным совещаниям.

С целью оказания организационно-методической помощи и с учетом проблем, обозначенных проблемной подкомиссией, в РНПЦ «Мать и дитя» разработаны инструкции по применению, которые внедрены в практическое здравоохранение в регионах республики.

Вот некоторые из них:

«Раннее применение постоянного положительного давления в дыхательных путях у недоношенных новорожденных для профилактики и лечения респираторных расстройств» (регистрационный № 085-0710);

«Медицинская реабилитация на первом году жизни детей, получавших интенсивную терапию по поводу перинатальной патологии» (регистрационный № 117-1207), утверждена 03.10.2008;

«Технология выявления и мониторинга гипербилирубинемии у новорожденных с использованием диагностического аппарата «АНКУБ СПЕКТР» (регистрационный номер № 160-1208), утверждена 13.02.2009;

«Технология раннего выявления и комплексного лечения ретинопатии недоношенных у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении (регистрационный № 087-0710).

Об эффективности проводимых мероприятий свидетельствуют следующие данные:

– рост показателя рождаемости на 1000 населения с 9,9 в 2006 г. до 11,5 в 2011 г.;

– сокращение уровня материнской смертности с 12,4 в 2006 г. до 0,9 на 100 тыс. детей, рожденных живыми в 2011 году;

– рост выживаемости детей, родившихся с экстремально низкой массой тела, до 74,0% в 2011 г. (в 2000 г. — 28,4%);

– снижение младенческой смертности с 6,2 в 2006 г. до 3,9 (на 1000 живорожденных) в 2011 г.;

– снижение перинатальной смертности с 7,3 в 2006 г. до 3,6 (на 1000 живо- и мертворожденных) в 2011 г.;

– снижение мертворождаемости с 4,9 в 2006 г. до 2,5 (на 1000 живо- и мертворожденных) в 2011 г.;

– снижение коэффициента смертности детей в возрасте до 5 лет с 8,1 в 2006 г. до 5,0 (на 1000 живорожденных) в 2011 г.;

– снижение смертности детей в возрасте 0–17 лет с 65,2 в 2006 г. до 49,7 (на 100 тыс. детей в возрасте 0–17 лет).

Поступила 06.11.2012

ROLE OF PROBLEM COMMISSION IN ORGANISATION OF MEDICAL CARE FOR MOTHERS AND CHILDREN OF THE REPUBLIC OFBELARUS

Vilchuk K.U., Mitroshenko I.V.
Republican Scientific Practical Centre «Mother and Child», Minsk, Belarus

Summary. The article presents the experience on the problem of subcommission of gynecology, obstetrics and pediatrics in the Ministry of Health of the Republic of Belarus. There are given special documents, purpose, guidelines and the results of the work.

Keywords: problem of subcommission on gynecology, obstetrics and pediatrics of the Ministry of Health, achievements, challenges.

ПЕРВИЧНАЯ ИНВАЛИДНОСТЬ ПОДРОСТКОВОГО НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ (2005–2011 ГОДЫ)

Глинская Т.Н.

Республиканский научно-практический центр медицинской экспертизы и реабилитации, пос. Городище, Республика Беларусь

Резюме. Проведен анализ формирования показателей первичной инвалидности подросткового населения Республики Беларусь с учетом причин и тяжести первичной инвалидности за период 2005–2011 гг. Выявлены основные особенности первичной инвалидности в подростковом возрасте, тенденции изменения показателей во времени.

Ключевые слова: подростки, первичная инвалидность.

Введение. Подростковое население (15–17 лет) является источником пополнения численности населения трудоспособного возраста на ближайшие годы и оказывает решающее влияние на процессы воспроизводства населения в последующем десятилетии. Знание особенностей показателей здоровья подросткового населения позволяет принимать и реализовывать управленческие

решения, направленные на улучшение этих показателей, а значит на сохранение и укрепление интеллектуального, трудового, культурного, военного и репродуктивного потенциала республики [1]. Одним из отрицательных показателей здоровья является инвалидность населения, раннее наступление инвалидности — в детском и подростковом возрасте — сопровождается социальной недостаточностью, снижением качества жизни, ограничениями в профессиональном выборе и в трудоустройстве. Анализ показателей, причин, динамики первичной инвалидности позволяет выявлять неблагоприятные тенденции, вероятные причины таких изменений, разрабатывать и реализовывать мероприятия по снижению заболеваемости и инвалидности, по улучшению деятельности организаций здравоохранения в данном направлении [2].

Целью данного исследования явился анализ первичной инвалидности подросткового населения по причинам и с учетом тяжести для выявления тенденций динамики медико-социального явления.

Материал и методы исследования. Материалом для исследования служили данные официальной статистической отчетности о численности подросткового населения; о числе лиц в возрасте 15–17 лет, первично признанных инвалидами за период 2005–2011 гг., в том числе по причинам, а также отчетности о числе первично освидетельствованных с различными степенями утраты здоровья [2, 3]. Расчет интенсивных показателей первичной инвалидности проводился на десять тысяч подросткового населения ($^0/_{000}$). Анализировались показатели динамики первичной инвалидности с оценкой достоверности интенсивных показателей и достоверности разницы в динамике. С целью обобщения и сглаживания колебаний показателей первичной инвалидности во времени рассчитывались многолетние средние показатели за семилетний период наблюдения.

Результаты исследования и обсуждение. За изучаемый период времени произошло снижение среднегодовой численности подросткового населения Республики Беларусь на 33,03% или с 466 996 человек (2005 г.) до 312 770 человек (2011 г.).

Подростковое население характеризуется низкими уровнями первичной инвалидности. Если у детского населения (0–17 лет) за тот же период времени показатель первичной инвалидности колебался в пределах от 15,92 до 17,54$^0/_{000}$; а у населения трудоспособного возраста (18–54(59) лет) от 32,77 до 41,12$^0/_{000}$, то у подростков диапазон колебаний показателя находился в пределах от 7,70 до 10,67$^0/_{000}$.

Показатель первичной инвалидности населения в возрасте 15–17 лет за период 2005–2011 г. снизился на 17,19% ($p<0,05$), достигнув к 2011 г. 8,84±0,53$^0/_{000}$. Динамика показателей первичной инвалидности подросткового населения вследствие отдельных причин была разнонаправленной, что обусловило изменение рейтинговой значимости отдельных классов болезней в формировании первичной инвалидности (таблица 1).

Таблица 1 — Показатели первичной инвалидности подростков по причинам (15–17 лет) в Республики Беларусь в 2005 и 2011 гг., $^0/_{000}$

Наименование классов болезней	2005 год			2011 год			Темп прироста, %
	Первичная инвалидность, $^0/_{000}$	Ранг	Уд. вес, %	Первичная инвалидность, $^0/_{000}$	Ранг	Уд. вес, %	
Всего	10,67±0,48*	—	100	8,84±0,53*	—	100	–17,19**
Новообразования	1,56±0,18*	2	14,59	2,04±0,26*	1	23,08	+31,01
Болезни крови	0,10±0,05*	12–14	0,96	0,12±0,06*	12	1,36	+17,13
Болезни эндокринной системы	1,02±0,15*	5	9,60	1,09±0,19*	4	12,33	+6,40
Психические расстройства	2,09±0,21*	1	19,59	1,42±0,21*	2	16,06	–32,05**
Болезни нервной системы	0,88±0,14*	7	8,26	0,56±0,13*	6–7	6,33	–36,44
Болезни глаза	0,41±0,09*	8	3,84	0,27±0,09*	9–10	3,05	–34,11
Болезни уха	0,18±0,06*	11	1,73	0,06±0,04	13	0,68	–67,46
Болезни системы кровообращения	0,20±0,07*	9–10	1,92	0,27±0,09*	9–10	3,05	+31,78
Болезни органов дыхания	0,10±0,05*	12–14	0,96	0,03±0,03	14	0,34	–70,72
Болезни органов пищеварения	0,10±0,05*	12–14	0,96	0,15±0,07*	11	1,70	+46,42
Болезни костно-мышечной системы	1,35±0,17*	4	12,67	1,18±0,19*	3	13,35	–12,74
Болезни мочеполовой системы	0,20±0,07*	9–10	1,92	0,35±0,11*	8	3,96	+70,82
Врожденные аномалии	1,43±0,18*	3	13,44	0,56±0,13*	6–7	6,33	–60,96**
Последствия травм, отравлений	0,92±0,14*	6	8,64	0,74±0,15*	5	8,37	–19,74

* P<0,05 (достоверность интенсивного показателя).

** P<0,05 (достоверность различий интенсивных показателей).

В начале периода наблюдения (2005 г.) в рейтинге ведущих причин первичной инвалидности населения в возрасте 15–17 лет лидировали психические расстройства (2,09±0,21$^0/_{000}$), обусловившие пятую часть всех случаев первичной инвалидности; на втором месте находился класс новообразований (1,56±0,18$^0/_{000}$), обусловивший шестую часть всех случаев; третье место занимал класс врожденных аномалий (1,43±0,18$^0/_{000}$), обусловивший более 13,00% случаев первичной инвалидности.

Места с четвертого по шестое последовательно занимали класс болезней костно-мышечной системы со значением 1,35±0,17$^0/_{000}$, класс болезней эндокринной системы с уровнем показателя 1,02±0,15$^0/_{000}$, последствия травм со значением 0,92±0,14$^0/_{000}$.

Перечисленные причины обусловливали 78,54% всех случаев первичной инвалидности в подростковом возрасте.

Места с седьмого по одиннадцатое занимали такие классы болезней, как болезни нервной системы (0,88±0,14$^0/_{000}$), болезни глаза (0,41±0,09$^0/_{000}$), болезни

системы кровообращения и болезни мочеполовой системы с одинаковым уровнем показателя (0,20±0,07‰), болезни уха (0,18±0,06‰). Сумма названных причин составляла 17,67% от всех случаев первичной инвалидности у подростков.

За последующие шесть лет наблюдения произошли следующие изменения уровня и рейтинговой значимости показателей первичной инвалидности по причинам. Как указывалось выше, совокупный показатель первичной инвалидности снизился на 17,19% (или на 1,83‰). Вклад в результирующее значение внесли классы болезней, являющихся причинами первичной инвалидности, при которых также отмечалось снижение уровня первичной инвалидности. Это, прежде всего, класс психических расстройств, при котором уровень первичной инвалидности уменьшился на 32,05% ($p<0,05$), класс врожденных аномалий с отрицательным темпом прироста −60,96% ($p<0,05$).

Тенденция к снижению уровня первичной инвалидности также выявлялась для класса болезней нервной системы (−36,44%), класса болезней костно-мышечной системы (−12,74%), последствий травм (−19,74%), класса болезней глаза (−34,11%), класса болезней уха (−67,46%), класса болезней органов дыхания (−70,72%). Абсолютный отрицательный прирост первичной инвалидности к уровню 2005 г. за счет перечисленных классов болезней составил −2,56‰.

Данный показатель нивелировался за счет ряда причин первичной инвалидности в подростковом возрасте с положительным темпом прироста. Тенденция к росту показателя первичной инвалидности была выявлена для класса новообразований (темп прироста к уровню 2005 г +31,01%); класса болезней мочеполовой системы (+70,82%), класса болезней органов пищеварения (+46,42%), класса болезней системы кровообращения (+31,78%), болезней крови (+17,13%) и болезней эндокринной системы (+6,40%). Абсолютный прирост совокупности названных причин составил 0,82‰.

Представленная динамика первичной инвалидности в подростковом возрасте по причинам привела к изменению рейтинговых позиций отдельных классов болезней в формировании первичной инвалидности.

На первое место среди причин вышел класс новообразований, оттеснив на вторую позицию лидировавший ранее класс психических расстройств. На одну позицию поднялись классы болезней костно-мышечной системы, болезней эндокринной системы и травм, заняв соответственно третье, четвертое и пятое места. В структуре первичной инвалидности подросткового населения в 2011 г. данные причины составили 73,19%.

Класс врожденных аномалий опустился на три позиции, разделив шестое и седьмое места с классом болезней нервной системы. На одну позицию поднялся класс болезней мочеполовой системы (восьмое место) над классом болезней глаза. Последний класс разделил девятую и десятую позицию с классом болезней системы кровообращения. Классы, занимающие в рейтинге места с шестого по десятое, обусловили 22,74% случаев первичной инвалидности подростков.

На завершающие места (с одиннадцатого по четырнадцатое) в рейтинге вышли болезни органов пищеварения, болезни крови, болезни уха и болезни органов дыхания.

С целью нивелирования случайных колебаний показателей первичной инвалидности были рассчитаны средние многолетние значения как совокупного показателя, так и по отдельным причинам — классам болезней (таблица 2).

Таблица 2 — Средние многолетние показатели первичной инвалидности подростков по причинам (15–17 лет) в Республике Беларусь за период 2005–2011 гг.

Класс болезней	Средние значения уровней первичной инвалидности (M±m) за 2005–2011 гг., $^0/_{000}$; Доверительный интервал (ДИ), M±Δ	Класс болезней	Средние значения уровней первичной инвалидности (M±m) за 2005–2011 гг., $^0/_{000}$; Доверительный интервал (ДИ), M±Δ
Всего	9,24±0,43*, ДИ 8,20±10,28	Болезни системы кровообращения	0,25±0,04*, ДИ 0,15±0,35
Новообразования	1,71±0,14*, ДИ 1,37±2,05	Болезни органов дыхания	0,07±0,01*, ДИ 0,05±0,09
Болезни крови	0,12±0,02*, ДИ 0,07±0,17	Болезни органов пищеварения	0,11±0,01*, ДИ 0,09±0,13
Болезни эндокринной системы	1,13±0,06*, ДИ 0,98±1,28	Болезни костно-мышечной системы	1,33±0,11*, ДИ 1,06±1,60
Психические расстройства	1,35±0,18*, ДИ 0,91±1,79	Болезни мочеполовой системы	0,18±0,04*, ДИ 0,08±0,28
Болезни нервной системы	0,70±0,05*, ДИ 0,58±0,82	Врожденные аномалии	0,98±0,12*, ДИ 0,69±1,27
Болезни глаза	0,32±0,03*, ДИ 0,25±0,39	Последствия травм, отравлений	0,83±0,06*, ДИ 0,68±0,98
Болезни уха	0,10±0,02*, ДИ 0,05±0,15		

* P<0,05.

Анализ обобщенных показателей выявил, что на протяжении семилетнего периода ведущими причинами первичной инвалидности у подростков являлись девять классов болезней, расположенных в порядке убывания интенсивных значений (новообразования; психические расстройства, болезни костно-мышечной системы, болезни эндокринной системы, врожденные аномалии, травмы, болезни нервной системы, болезни глаза, болезни системы кровообращения).

Учитывая достаточно низкий уровень показателей первичной инвалидности подросткового населения, при оценке направленности динамики показателей и достоверности наблюдаемых изменений целесообразен расчет доверительного интервала.

Тяжесть первичной инвалидности в подростковом возрасте характеризовалась умеренными значениями показателей. Удельный вес случаев тяжелой первичной инвалидности (четвертая и третья степень утраты здоровья) составлял на протяжении периода наблюдения от 31,50 до 40,10%, а интенсивный показатель тяжелой первичной инвалидности колебался от 3,89 до 2,82$^0/_{000}$ с

незначительной тенденцией к снижению. Соответственно удельный вес случаев менее тяжелой первичной инвалидности (второй и первой степеней утраты здоровья) составлял около двух третей в структуре первично освидетельствованных подростков. Интенсивный показатель менее тяжелой инвалидности колебался в диапазоне значений от 4,88 до 6,79$^0/_{000}$ с более значимой тенденцией к снижению, чем показатель тяжелой первичной инвалидности. Такая динамика обусловила рост тяжести первичной инвалидности лиц в возрасте 15–17 лет за анализируемый период наблюдения.

Заключение. Проведенный анализ показал, что подростковое население характеризуется самыми низкими совокупными показателями первичной инвалидности по сравнению с другими возрастными группами и умеренной тяжестью первичной инвалидности на протяжении всего периода наблюдения (2005–2011 гг.). За анализируемый семилетний период когорта подростков полностью изменилась дважды. Однако совокупные показатели первичной инвалидности в группе населения 15–17 лет не претерпели существенной динамики: наблюдалось достоверное умеренное снижение (на 17,19%) уровня совокупной первичной инвалидности и достоверное снижение показателя по двум причинам (психические расстройства — на треть, врожденные аномалии — почти в 3 раза). Неблагоприятная динамика первичной инвалидности была характерна для классов новообразований, болезней мочеполовой системы, органов пищеварения, системы кровообращения, болезней крови и болезней эндокринной системы. Лидирующими причинами первичной инвалидности у подростков являются девять основных классов болезней: новообразования (с тенденцией к росту); психические расстройства (с положительной динамикой), болезни костно-мышечной системы (без существенной динамики), болезни эндокринной системы (с тенденцией к незначительному росту), врожденные аномалии (с положительной динамикой), травмы (с тенденцией к умеренному снижению), болезни нервной системы (с тенденцией к снижению), болезни глаза (с тенденцией к снижению), болезни системы кровообращения (с тенденцией к росту показателя). Имеется тенденция к утяжелению первичной инвалидности в возрасте 15–17 лет.

Низкие значения показателей первичной инвалидности подросткового населения и несущественная динамика для оценки достоверности и направленности изменений требует использования соответствующего статистического инструментария.

Выявленные тенденции требуют особого внимания к своевременному выявлению инвалидизирующих заболеваний и предупреждению их последствий, проведения комплексных профилактических, диспансерных, реабилитационных мероприятий, взаимодействия с самими подростками, их семьями, заинтересованными ведомствами.

Литература

1. 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.

2. Показатели заболеваемости и первичной инвалидности населения Республики Беларусь : информ.-стат. сб. / РНПЦ МЭиР ; сост.: В.Б. Смычёк [и др.]. — Минск, 2010. — 357 с.

3. Показатели инвалидности, 2011 год : информ.-стат. сб. / РНПЦ МЭиР ; сост.: В.Б. Смычёк [и др.]. — Минск, 2011. — 118 с.

Поступила 01.12.2012

PRIMARY DISABILITY OF ADOLESCENT POPULATION IN THE REPUBLIC OF BELARUS (2005-2011)

Glinskaya T.N.

National Science and Practice Centre of Medical Assessment and Rehabilitation, Gorodische, Belarus

Summary. There are presented the results of the analysis of adolescent primary disability, including the causes and severity of primary disability in the Republic of Belarus (2005-2011). The main peculiarities of primary disability in adolescents were revealed.

Keywords: adolescence, primary disability.

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ МИКРОФЛОРЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

Гнедько Т.В., Берестень С.А., Паюк И.И.

Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

Резюме. При проведении анализа результатов бактериологического обследования новорожденных установлено, что в микробном спектре анализируемого материала преобладала грамположительная микрофлора (66,8% от числа положительных результатов бактериологических исследований), грамотрицательная флора по частоте выделения находилась на втором месте (21,5%). В динамике неонатального периода у каждого второго ребенка при микробиологическом мониторинге определялась грамположительная микрофлора (*Staphylococcus epidermidis*). Второе ранговое место по частоте выделения занимала грамотрицательная микрофлора (*Enterobacter spp.*) при рождении младенца, грамположительные *Streptococcus haemolyticus* — в раннем неонатальном возрасте и грамположительные *Enterococcus faecalis* — в позднем неонатальном периоде.

Ключевые слова: новорожденные, грамотрицательная и грамположительная флора, микробная обсемененность.

Введение. Несмотря на значительные успехи, достигнутые в последнее десятилетие в диагностике и лечении перинатальных инфекций, заболеваемость перинатальными инфекциями неуклонно растет. Поиск новых средств, а также рациональное использование применяемых антибактериальных препаратов — залог

успешного лечения перинатальных инфекций. В связи с ростом резистентности возбудителей встает проблема оптимизации выбора антибактериальных препаратов для профилактики и лечения инфекций у новорожденных. Среди механизмов приобретенной резистентности наиболее важным является продукция некоторыми микроорганизмами ферментов бета-лактамаз, которые инактивируют пенициллины, цефалоспорины, а в некоторых случаях и карбапенемы. Инфекции, вызванные резистентными штаммами, характеризуются длительным течением, увеличивают время пребывания в стационаре, стоимость лечения и ухудшают прогноз.

Одним из обязательных элементов системы инфекционного контроля является организация мониторинга за структурой микропейзажа стационарных отделений и антибиотикорезистентностью возбудителей гнойно-септических инфекций. Данная система позволяет своевременно и эффективно проводить изучение этиологической структуры микроорганизмов и их антибиотикорезистентность с целью раннего выявления госпитальных штаммов, обосновывать назначение эмпирической антибиотикотерапии в профилактических и лечебных целях. Особую практическую значимость и научный интерес микробиологический мониторинг приобретает в условиях перинатального центра.

Материал и методы. Проанализированы результаты бактериологического обследования 361 изолята, полученного из различных локусов у 101 новорожденного, находившегося в отделении анестезиологии и реанимации с палатами интенсивной терапии (ОАРсПИТ) РНПЦ «Мать и дитя». Результаты обследования обработаны с использованием программного обеспечения Windows, Excel.

Результаты и их обсуждение. Среди обследованных новорожденных 17 детей (16,8%) было доношенных и 84 (83,2%) — недоношенных. Недоношенные со сроком гестации менее 29 недель составили 24,8%, 35–33 и 32–29 недель — по 22,8% соответственно и со сроком гестации 36–37 недель —12,8%. Мальчиков было 62 (61,4%), девочек — 39 (38,6%). От первой беременности родилось 41,6% детей, от второй — каждый четвертый (25,7%) ребенок и от третьей и более — 31,7% детей. От первых родов родился каждый второй (51,5%) ребенок, от вторых — каждый третий (36,6%), от третьих и более — 10,9% детей. Путем кесарева сечения родилось 77,2% младенцев, из них 53,5% — путем экстренного и 23,8% — планового кесарева сечения. Через естественные родовые пути родилось22,8% детей.

Средняя масса тела обследованных детей при рождении была Me=1880 (1150–2680) г, средняя длина тела — Me=43 (38–47,7) см, окружность головы — Me=31 (27,8–33) см, окружность груди — Me=30 (25–32) см. Гестационный возраст составил Me=33 (28–36) недель.

Были выписаны домой 74 (73,3%) младенца, 15 (14,8%) детей были переведены на третий технологический уровень оказания медицинской помощи новорожденным, 6 (5,9%) младенцев — в детский хирургический центр, 3 (3,0%) ребенка остались в специализированном отделении центра, 3 ребенка (3,0%) умерли.

Основным клиническим диагнозом у обследованной группы детей являлась пневмония новорожденного, которая диагностировалась у каждого третьего (39,6%) младенца и врожденная пневмония — у 18,8%. Второе место в

структуре заболеваний занимала внутриутробная инфекция без дополнительных уточнений (ВУИ БДУ), которая диагностировалась у 44 (43,6%) младенцев. Респираторный дистресс-синдром регистрировался у 39 (38,6%) новорожденных, врожденный сепсис — у 11 (10,9%) детей. У каждого шестого ребенка (17,8%) отмечалось сочетание ВУИ БДУ и пневмонии новорожденного. Сочетание респираторного дистресс-синдрома (РДС) и пневмонии новорожденного было у каждого восьмого (12,8%), и врожденный сепсис и пневмония новорожденного — в 5,9% случаях. Осложнением основного клинического диагноза у большинства младенцев являлись дыхательная недостаточность II–III степени тяжести (83,2%), церебральная ишемия (41,6%), синдром эндогенной интоксикации (39,6%), бронхолегочная дисплазия (23,8%) и перивентрикулярное кровоизлияние различной степени тяжести (14,9%).

Обследованные дети находились в стационаре Me=32 (18–68) суток, из них в родильном доме — Me=1 (0,3–1) суток, в ОАРсПИТ — Me=6 (3–31,7) койко/дней.

При изучении частоты обнаружения микроорганизмов из клинического материала, полученного от обследованных пациентов, положительные результаты высева составили 89,5%, отсутствие роста отмечалось в 10,5% случаев.

При сравнительной оценке частоты выделения микроорганизмов у новорожденных в различных локусах установлено, что наиболее часто они отмечались в биологическом материале, полученном из слизистой зева (28,3%), слизистой носа (14,1%), наружного слухового прохода (13,0%), слизистой глаз (11,6%). Данные о частоте положительных высевов клинического материала представлены на рисунке 1.

Рисунок 1 — Данные о частоте положительных высевов клинического материала

Частота положительных высевов из биологического материала стерильных локусов наиболее высокой была из интубационной трубки (10,8%), а нестерильных — из слизистой зева (28,3%). Данные о частоте положительных локусов из стерильного и нестерильного материала представлены на рисунках 2, 3.

Рисунок 2 — Частота положительных результатов из стерильных локусов

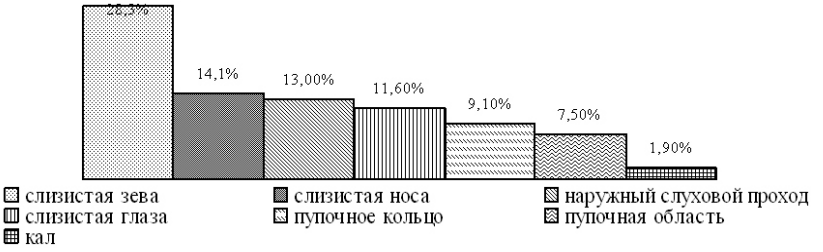


Рисунок 3 — Частота положительных результатов из нестерильных локусов

При проведении системно-структурного анализа установлено, что в микробном спектре анализируемого отделения АРсПИТ преобладала грамположительная микрофлора — 66,8% от числа положительных результатов бактериологических исследований, на втором месте по частоте выделения находилась грамотрицательная флора — 21,5%, на долю грибов рода *Candida* приходилось 1,4%.

Структура грамположительной микрофлоры, выделенной из различных локусов от обследованных детей, представлена следующими основными микроорганизмами: *Staphylococcus epidermidis* (44,6%), *Streptococcus haemolyticus* (5,3%), *Enterococcus faecalis* (4,4%), *Streptococcus faecalis* (3,6%), *Streptococcus sp.* (2,2%), *Staphylococcus aureus* (1,7%), *Streptococcus viridians* (0,8%) (рисунок 4).

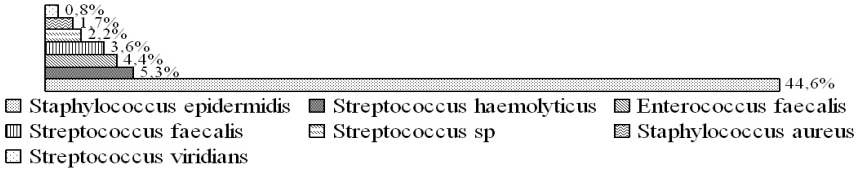


Рисунок 4 — Структура грамположительной микрофлоры, выделенной из различных локусов от обследованных детей

Структура грамотрицательной микрофлоры, выделенной из различных локусов от обследованных детей, представлена следующими основными микроорганизмами: *Enterobacter cloace* (6,1%), gr– палочка (3,6%), *Enterobacter spp*. (2,8%), *Pseudomonas aerogenosa* (2,8%), *Klebsiella pneumonia* (2,8%), *Enterococcus facium* (1,7%), *E. coli* (1,7%) (рисунок 5).

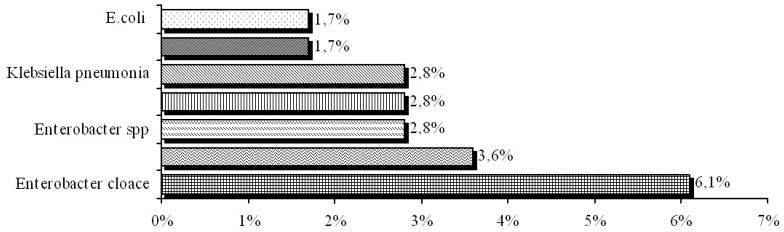


Рисунок 5 — Структура грамотрицательной микрофлоры, выделенной из различных локусов от обследованных детей

При изучении чувствительности к антибиотикам выделенной флоры было установлено, что наиболее чувствительна она была к ванкомицину (62,3%), на амикацину (35,6%), меропинему (33,6%). Далее в порядке убывания находились амоксиклав (24%), клиндамицин (23,3%), цифуроксим (11,6%), цефтриаксон (9,6%), оксациллин и эритромицин (по 8,2%), левофлоксацин (4,8%), азитромицин (4,1%), доксициклин (3,4%), нитрофуран (2,7%), линезолид и цефипин (по 2,1%), имипинем, ко-тримоксазол и цефтазидим (по 1,4%), цефазолин (0,7%).

Микробиологический материал был проанализирован в зависимости от срока проведения исследования (при рождении, ранний неонатальный период и поздний неонатальный период). Как видно из таблицы 1, наиболее часто для исследования при рождении брали материал из наружного слухового прохода (23,1%), в раннем и позднем неонатальном периоде — из слизистой зева (29,4 и 27,9% соответственно). Второе место для исследования при рождении занимали слизистая зева и глаза (по 15,4), в раннем неонатальном периоде — пупочное кольцо (17,6%) и наружный слуховой проход (10,3%), в позднем неонатальном периоде — слизистая носа (16,2%) и пупочное кольцо (12,6%).

Таблица 1 — Структура локусов при бактериологическом обследовании новорожденных (%)

Локус	При рождении	Ранний неонатальный период	Поздний неонатальный период
Наружный слуховой проход	23,1	10,3	9,9
Слизистая зева	15,4	29,4	27,9
Слизистая глаза	15,4	8,8	11,7
Слизистая носа	13,5	7,4	16,2
Пупочная область	13,5	8,8	4,5
Интубационная трубка	10,6	8,8	10,8
Пупочное кольцо	4,8	17,6	12,6
Кровь	3,8	2,9	3,6
Кал	2,9	4,4	0,9
Моча	1,0	1,5	1,8
Пупочный катетер	—	1,5	—

По результатам сравнительного анализа структуры микрофлоры у новорожденных детей в динамике всего неонатального периода установлено, что в каждом втором случае высевалась грамположительная микрофлора, представленная *Staphylococcus epidermidis*. Второе ранговое место по частоте выделения занимала грамотрицательная микрофлора (*Enterobacter spp.*) при рождении младенца, грамположительные *Streptococcus haemolyticus* — в раннем неонатальном возрасте и грамположительные *Enterococcus faecalis* — в позднем неонатальном периоде. Данные о структуре микрофлоры, выделенной из различных локусов от обследованных детей, представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Структура микрофлоры, выделенной из различных локусов у обследованных детей (%)

Микрофлора	При рождении	Ранний неонатальный период	Поздний неонатальный период
Staphylococcus epidermidis	57,7	52,6	49,1
Streptococcus haemolyticus	5,1	14,0	5,5
Enterococcus faecalis	3,8	3,5	8,2
Streptococcus faecalis	7,7	3,5	1,8
Streptococcus spp.	3,8	—	1,8
Staphylococcus aureus	5,1	3,5	—
Streptococcus viridians	—	—	1,8
Gr– палочка	—	1,8	3,6
Gr+ кокки	1,3	7,0	1,8
E. coli	2,6	3,5	0,9
Enterobacter spp.	9,0	—	0,9
Enterobacter cloace	1,3	5,3	8,2
Pseudomonas aerogenosa	—	—	7,3
Klebsiella pneumonia	—	—	3,6
Enterococcus facium	1,3	1,8	2,7
Candida	—	—	1,8

При анализе чувствительности выделенной микрофлоры к антибиотикам наиболее высокой она была к ванкомицину. При рождении ребенка ее уровень составлял 88,0%, в раннем неонатальном возрасте — 75,0%, в позднем неонатальном возрасте — 55,3%. Второе месте по чувствительности занимал амоксициллин (52,0%) при рождении младенца, амикацин (67,9%) — в раннем неонатальном периоде, меропенем (40,4%) — в позднем неонатальном периоде. На третьем месте по частоте чувствительности микробов, выделенных у детей при рождении и в позднем неонатальном периоде, был ципрофолоксоцин (44,0 и 29,8% соответственно), а в раннем неонатальном периоде —амоксициллин (39,3%).

Выводы. Таким образом, системно-структурный анализ положительных результатов бактериологического обследования новорожденных выявил, что в выделенном у них микробном спектре преобладала грамположительная микрофлора (90%). Частота бактериального обнаружения из пупочной ранки составила от 66 до 89%, а из зева — до 93%. В структуре выделенного у новорожденных детей микробного спектра преобладала грамположительная микрофлора (66,8%), которая была представлена следующими основными микроорганизмами: *Staphylococcus epidermidis* (44,6%), *Streptococcus haemolyticus* (5,3%), *Enterococcus faecalis* (4,4%), *Streptococcus faecalis* (3,6%), *Streptococcus sp.* (2,2%), *Staphylococcus aureus* (1,7%), *Streptococcus viridians* (0,8%). Грамотрицательная флора по частоте выделения находилась на втором месте (21,5%) и была представлена следующими основными микроорганизмами: *Enterobacter cloace* (6,1%), грамотрицательная палочка (3,6%), *Enterobacter spp.* (2,8%), *Pseudomonas aerogenosa* (2,8%), *Klebsiella pneumonia* (2,8%), *Enterococcus facium* (1,7%), *E. coli* (1,7%).

В динамике неонатального периода у каждого второго ребенка при микробиологическом мониторинге определялась грамположительная микрофло-

ра (*Staphylococcus epidermidis*). Второе ранговое место по частоте выделения занимала грамотрицательная микрофлора (*Enterobacter spp.*) при рождении младенца, грамположительные *Streptococcus haemolyticus* (14,0%) — в раннем неонатальном возрасте и грамположительные *Enterococcus faecalis* (8,2%) — в позднем неонатальном периоде.

Поступила 28.11.2012

MICROBIOLOGICAL MONITORING AND EPIDEMIOLOGICAL ANALYSIS OF MICROFLORA IN INFANTS

Gnedko T.V., Beresten S.A., Payuk I.I.

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

Summary. There was revealed that in the microbial spectrum of the analyzed material gram-positive organisms predominated (66,8%), gram-negative flora (21,5%) was on the second place. In the early neonatal period there were revealed gram-positive microorganisms — *Streptococcus hemolytic*, in the late neonatal period – gram-positive organisms — *Enterococcus faecalis*.

Keywords: newborn, gram-negative and gram-positive flora, microbial contamination.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ИНФЕКЦИОННОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

Гнедько Т.В., Берестень С.А., Паюк И.И

Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

Резюме. При проведении эпидемиологического анализа показателей инфекционных заболеваний у новорожденных установлено, что в 2011 г. наиболее распространенными нозологическими формами были инфекции, специфические для перинатального периода, и врожденная пневмония.

Ключевые слова: новорожденные, инфекционно-воспалительные заболевания.

Введение. Важнейшей задачей практического здравоохранения является снижение заболеваемости, смертности и инвалидизации детей и, прежде всего, за счет управляемых причин, к которым относятся инфекционно-воспалительные заболевания. Новорожденные составляют основную группу риска по заболеваемости и смертности в младенческом возрасте, что связано с напряженным течением у них адаптационных процессов и восприимчивостью к воздействию инфекционных агентов. Период развития и тяжесть воспалительных процессов во многом определяются состоянием иммунного гомеостаза организма ребенка. Проблема усугубляется тем, что основная масса инфекци-

онных заболеваний периода новорожденности остается этиологически нерасшифрованной, клинические проявления отличаются большим полиморфизмом, имеют в основном неспецифический характер.

Инфекционно-воспалительные заболевания у новорожденных занимают ведущее место в структуре младенческой смертности с увеличением в последние годы доли внутриутробных инфекций [1–4]. По данным разных авторов, распространенность внутриутробных инфекций составляет от 1 на 1800 до 1 на 100 живорожденных [5]. Особенно часто инфекционные заболевания возникают у недоношенных новорожденных, что в значительной степени определяет спектр современных технологий для их выхаживания и лечения [4–5].

Цель: провести эпидемиологический анализ показателей инфекционной заболеваемости среди новорожденных в родовспомогательных учреждениях Республики Беларусь за 2011 г.

Материал и методы. Проведен эпидемиологический анализ абсолютных и относительных показателей инфекционно-воспалительных заболеваний среди новорожденных в родовспомогательных учреждениях Республики Беларусь за 2010–2011 гг. по данным государственной статистической отчетности (Форма 1 — беременные). Структуру инфекционно-воспалительных заболеваний составили следующие нозологические формы заболеваний и классов по МКБ-10: острые респираторные инфекции (J20–J22), пневмония (J12–J18), инфекции кожи и подкожной клетчатки (L00–L08), врожденная пневмония (P23), инфекции, специфические для перинатального периода (P35, P37–P39), сепсис (P36). Результаты обследования обработаны с использованием программного обеспечения Windows, Excel.

Результаты и их обсуждение. В 2011 г. отмечалось увеличение абсолютного числа инфекционных заболеваний у новорожденных по сравнению с 2010 г.: число случаев острых респираторных инфекций увеличилось в 1,25 раза, инфекций кожи и подкожной клетчатки — в 1,05 раза, врожденной пневмонии — в 1,09 раза, инфекций, специфических для перинатального периода,— в 1,12 раза. За анализируемый период уменьшилось число случаев сепсиса в 0,69 раза и пневмонии — в 0,8 раза.

Относительный показатель общей заболеваемости новорожденных в 2011 г. составил 311,72‰ и увеличился в 1,03 раза по сравнению с 2010 г. (300,16‰).

Показатель инфекционно-воспалительной заболеваемости у детей неонатального возраста в 2011 году составил 38,82‰ и увеличился по сравнению с уровнем 2010 года — 35,47‰. Частота острых респираторных инфекций у новорожденных на 1000 родившихся живыми в 2011 году также увеличилась по сравнению с 2010 г. (0,89 и 0,71 соответственно). Относительный показатель распространенности пневмонии среди детей данного возраста за анализируемый период уменьшился по сравнению с 2010 г. (0,04 и 0,05‰ соответственно). Частота случаев инфекций кожи и подкожной клетчатки у новорожденных увеличилась по сравнению с 2010 г. (0,38 и 0,36‰ соответственно). За анализируемый период возрос уровень заболеваемости врожденной пневмонией по сравнению с 2010 г. (18,36 и 16,99‰ соответственно). Инфекции, специфические для перинатального периода, у новорожденных в 2011 г. отмечались с частотой 18,93‰, что было

выше по сравнению с 2010 г. — 17,02‰. Заболеваемость сепсисом у новорожденных уменьшилась по сравнению с 2010 г. (0,23 и 0,33‰ соответственно).

Проведен системно-структурный анализ заболеваемости новорожденных с расчетом удельного веса (%) инфекционно-воспалительных заболеваний среди общего числа заболеваний, зарегистрированных у данной категории детей в Республике Беларусь за 2011 г.

Удельный вес инфекционно-воспалительных заболеваний в структуре всех заболеваний новорожденных Республики Беларусь за 2011 г. увеличился в 1,05 раза и составил 12,45% в 2011 г. и 11,82% — в 2010 г. Удельный вес острых респираторных инфекций у новорожденных в 2011 г. был выше, чем в 2010 г., и составил соответственно 0,28 и 0,24%. Удельный вес пневмонии у новорожденных в 2011 г. был ниже, чем в 2010 г., и составил 0,01 и 0,02% соответственно. На протяжении 2011 и 2010 гг. удельный вес инфекций кожи и подкожной клетчатки у новорожденных не изменился и составил 0,12%. Отмечалось увеличение удельного веса врожденной пневмонии в 2011 г. (5,89%) по сравнению с 2010 г. (5,66%). Удельный вес инфекций, специфических для перинатального периода, у новорожденных в 2011 г. также увеличился и составил 6,07% по сравнению с 2010 г. (5,67%). Отмечалось уменьшение удельного веса сепсиса в 2011 г. (0,07%) по сравнению с 2010 г. (0,11%).

Были проанализированы темп роста и прироста общего числа инфекционно-воспалительных заболеваний среди новорожденных за анализируемый период.

Темп роста инфекционно-воспалительных заболеваний среди новорожденных в 2011 г. составил 110,62%, что было ниже по сравнению с 2010 г. (111,36%). Темп прироста в 2011 г. составил 10,62%, в 2010 г. — 11,36%.

Темп роста острых респираторных инфекций среди новорожденных в 2011 г. составил 125,97%, что больше по сравнению с его показателем в 2010 г. (52,74%). Темп прироста в 2011 г. — 25,97%, в 2010 г. — –47,26%. Темп роста пневмонии среди новорожденных регистрировался в 2011 г. на уровне 80%, тогда как в 2010 г. он составил 500%. Темп прироста в 2011 г. — –20%, в 2010 — 400,0%. Темп роста инфекций кожи и подкожной клетчатки среди новорожденных в 2011 г. составил 105,13%, что больше по сравнению с таковым в 2010 г. (90,70%). Темп прироста в 2011 г. — 5,13%, в 2010 г. — –9,30%. Темп роста врожденной пневмонии среди новорожденных регистрировался в 2011 г. на уровне 109,20%, что было больше по сравнению с таковым в 2010 г. (106,81%). Темп прироста в 2011 г. — 9,20%, в 2010 г. — 6,81%. Темп роста инфекций, специфических для перинатального периода, среди новорожденных в 2011 г. составил 112,40%, что меньше такового в 2010 г. (122,27%). Темп прироста в 2011 г. — 12,40%, в 2010 г. — 22,27%. Темп роста сепсиса среди новорожденных регистрировался в 2011 г. на уровне 69,44%, что было меньше такового в 2010 г. (128,57%). Темп прироста в 2011 г. — 30,56%, в 2010 г. — 28,57%.

Выводы. Таким образом, показатель инфекционно-воспалительных заболеваний среди новорожденных в родовспомогательных учреждениях в 2011 г. составил 38,82‰ и увеличился в 1,09 раза по сравнению с уровнем 2010 г. Наиболее распространенными нозологическими формами в структуре инфекционной заболеваемости новорожденных в 2011 г. были инфекции, специфические

для перинатального периода (18,93‰) и врожденная пневмония (18,36‰). Темп роста инфекционно-воспалительных заболеваний среди новорожденных в 2011 г. составил 110,62%, а темп прироста — 10,62%.

Литература

1. Внутриутробные инфекции и патология новорожденных / под ред. К.В. Орехова. — М. : Медпрактика, 2002. — 252 с.

2. Крючко, А.С. Кардиальные проявления цитомегаловирусной инфекции у новорожденных / А.С. Крючко // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. — 2006. — № 4. — С. 15–19.

3. Протоколы диагностики, лечения и профилактики внутриутробных инфекций у новорожденных детей : сб. / Рос. ассоц. специалистов перинатальной медицины. — М. : ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2001. — 96 с.

4. Ткаченко, А.К. Современные аспекты клиники, диагностики, лечения внутриутробных инфекций у новорожденных : учеб.-метод. пособие / А.К. Ткаченко. — Минск : БГМУ, 2007. — 66 с.

5. Шабалов, Н.П. Неонатология : учеб. пособие в 2-х т. / Н.П. Шабалов. — Минск : МЕДпресс-информ, 2006. — Т. 2. — 652 с.

Поступила 08.11.2012

EPIDEMIOLOGICAL ANALYSIS OF INFECTIOUS DISEASE IN INFANTS

Gnedko T.V., Beresten S.A., Payuk I.I.

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

Summary. After the epidemiological analysis of indicators of infectious diseases in newborn infants it was found that in 2011 the most common nosological forms were infections specific to the perinatal period and congenital pneumonia.

Keywords: newborn, infectious and inflammatory diseases.

ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ МЕТОДОМ ТКАНЕВОЙ ДОППЛЕРОВСКОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ МИОКАРДА У НОВОРОЖДЕННЫХ

Гнедько Т.В., Лашина Н.Б., Ивашкевич А.Б

Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

Резюме. Проведено исследование эхокардиографического статуса у новорожденных детей различной гестационной зрелости с использованием тканевой допплеровской визуализации миокарда. Разработанные ультразвуковые показатели и показатели тканевого допплера могут использоваться для комплексной оценки кардиальной функции у новорожденных детей.

Сравнительная оценка показателей сократительной и насосной функции левого желудочка (конечный диастолический объем, ударный объем и сердеч-

ный выброс) выявила, что у недоношенных новорожденных детей они достоверно ниже, чем у доношенных младенцев.

Ключевые слова: новорожденный ребенок, гестационный возраст, тканевой допплер.

Введение. Для комплексной характеристики функции сердца в неонатальной кардиологии на современном этапе применяют такие методы исследования как трехмерная эхокардиография, допплерэхокардиография (в непрерывном и импульсном режиме), цветная эходопплеркардиография, контрастная эхокардиография, тканевая допплерография [1, 2].

Цель исследования: изучить эхокардиографический статус у новорожденных детей разной гестационной зрелости с использованием тканевой допплеровской визуализации миокарда.

Материалы и методы исследования. Проведена оценка центральной гемодинамики с учетом систоло-диастолических взаимоотношений в миокарде у 29 новорожденных детей различной степени зрелости, находившихся на стационарном лечении в ГУ РНПЦ «Мать и дитя».

Ультразвуковое исследование сердца новорожденных проводилось на аппарате Aplio Artiola Toshiba Diagnostic Ultrasound System.

При проведении ультразвукового обследования сердца новорожденным детям использовался весь доступный спектр эхокардиографических методик: M-, 2D-допплеровские режимы. Исследование проводилось в стандартных и при необходимости дополнительных — промежуточных — позициях.

Изучены передне-задние размеры полостей и стенок сердца в парастернальной позиции по длинной оси у детей обследованных групп, показатели сократительной и насосной функции левого желудочка по данным стандартной эхокардиографии, скоростные показатели трансклапанных потоков, амплитудные показатели тканевых допплерограмм фиброзных оснований атриовентрикулярных колец, временные показатели тканевых допплерограмм фиброзных оснований атриовентрикулярных колец, передне-задние размеры полостей и стенок сердца в парастернальной позиции по длинной оси у детей различной гестационной зрелости.

Статистический анализ результатов проводился при помощи пакета программ статистического анализа STATISTICA 6.0 для Windows software («StatSoft», США). Проверка соответствия распределения количественных данных закону нормального распределения выполнялась с помощью критерия Шапиро — Уилка (W-критерий). При распределении, отличном от нормального, данные представлены как медиана (Me), 25-й и 75-й перцентели (P25 и P75), а также расчетом среднего значения (M) и стандартного отклонения (σ).

Результаты исследования и обсуждение. Проведена оценка состояния при рождении у 29 новорожденных детей, находившихся на стационарном лечении в ГУ РНПЦ «Мать и дитя». Гестационный возраст обследованных детей составил от 36 до 39 недель. Состояние на момент обследования было компенсированным без выраженных патологических симптомов.

У обследованных новорожденных детей проводилась оценка состояния при рождении (антропометрические показатели и оценка по шкале Апгар). Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Характеристика новорожденных детей обследованной группы

Показатели	M±σ
Масса тела, г	3332,11±411,26
Длина, см	51,63±2,01
Окружность головы, см	34,63±1,13
Окружность груди, см	33,67±1,21
Апгар — 1-я минута, баллы	8,00±0,00
Апгар — 5-я минута, баллы	8,00±0,00

У обследованных новорожденных детей диагноз основного заболевания был представлен внутриутробной инфекцией неуточненной в 20,7% случаев, врожденной пневмонией — в 10,3%, внутриматочной гипоксией — в 6,9%. Перивентрикулярное кровоизлияние I степени, энцефалопатия смешанного генеза, болезнь гиалиновых мембран II степени отмечались в единичных случаях. У 37,9% детей патологических состояний не отмечалось. Среди сопутствующей патологии церебральная ишемия диагностировалась в 24,1% случаев, неонатальная желтуха — в 13,7% случаев.

Локация в 2D-режиме показала нормальное расположение сердца в грудной клетке с правильным конкордантным расположением камер, магистральных, артериальных и венозных сосудов. Внутрисердечные структуры в большинстве случаев визуализировались четко, что определялось хорошим ультразвуковым окном. Показатели передне-задних размеров полостей и стенок сердца в парастернальной позиции по длинной оси у детей обследованной группы представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Передне-задние размеры полостей и стенок сердца в парастернальной позиции по длинной оси у детей обследованной группы

Показатели	M (SD)
Размеры передней стенки правого желудочка, мм	1,96±0,34
Размеры правого желудочка, мм	9,36±1,70
Размеры левого желудочка, мм	18,83±1,45
Размеры межжелудочковой перегородки, мм	4,18±0,47
Размеры задней стенки левого желудочка, мм	2,86±0,35
Размеры аорты, мм	10,22±1,11
Размеры левого предсердия, мм	11,69±1,34

У обследованных новорожденных детей определялись показатели сократительной и насосной функции левого желудочка по данным стандартной эхокардиографии в М-режиме, которые представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Показатели сократительной и насосной функции левого желудочка по данным стандартной эхокардиографии в М-режиме у детей обследованной группы

Показатели	M (SD)
Частота сердечных сокращений, уд/мин.	129,07±15,19
Фракция укорочения, %	35,14±3,14
Фракция выброса, %	67,76±4,65
Конечный диастолический обьем (КДО), мл	10,90±2,0
Ударный объем (УО), мл	7,54±1,36
Сердечный выброс (СВ), л/мин	0,96±0,19

Сравнительная оценка показателей сократительной и насосной функции левого желудочка выявила, что у недоношенных новорожденных детей они достоверно ниже, чем у доношенных (таблица 4).

Таблица 4 — Сравнительная характеристика показателей сократительной и насосной функции левого желудочка по данным стандартной эхокардиографии в М-режиме у обследованных детей

Показатели	Доношенные новорожденные	Недоношенные новорожденные	P
Конечный диастолический обьем, мл	11,15±0,39	7,67±0,21	<0,001
Ударный объем, мл	7,75±0,25	5,57±0,12	<0,001
Сердечный выброс, л/мин	0,98±0,04	0,77±0,02	<0,001

Исследование в режиме тканевой допплеровской визуализации позволяет изучать движение структур сердца в норме и при патологии на протяжении сердечного цикла.

Скоростные показатели трансклапанных потоков при исследовании в импульсно-волновом допплеровском режиме у обследованных детей представлены в таблице 5.

Таблица 5 — Скоростные показатели трансклапанных потоков при исследовании в импульсно-волновом допплеровском режиме у детей обследованной группы

Показатели	M (SD)
Скорость раннедиастолического пика ЕМ трансмитрального потока, см/с	52,39±8,35
Скорость позднедиастолического пика АМ трансмитрального потока, см/с	48,85±8,0
Скорость раннедиастолического пика ЕТ транстрикуспидального потока, см/с	42,63±6,39
Скорость позднедиастолического пика АТ транстрикуспидального потока, см/с	52,85±6,87
Максимальный градиент потока на аортальном клапане, мм. рт. ст.	2,29±0,88
Максимальный градиент потока в восходящем отделе дуги аорты, мм. рт. ст.	3,32±1,19
Максимальный градиент потока в нисходящем отделе дуги аорты, мм. рт. ст.	6,21±1,36
Максимальный градиент потока на клапане легочной артерии, мм. рт. ст.	22,92±8,83

Важнейшими характеристиками гемодинамических потоков являются амплитудные показатели с учетом различной зоны исследования. Амплитудные показатели тканевых допплерограмм фиброзных оснований атриовентрикулярных колец у детей обследованной группы представлены в таблице 6.

Таблица 6 — Амплитудные показатели тканевых допплерограмм фиброзных оснований атриовентрикулярных колец у детей обследованной группы

Зона исследования	M (SD)		
	E′, см/с	A′, см/с	S, см/с
Латеральное основание трикуспидального кольца в 4-камерной апикальной позиции, 4ТКл	6,26±1,04	9,19±1,77	6,93±1,16
Латеральное основание митрального кольца в 4-камерной апикальной позиции, 4МКЛ	6,73±1,38	6,37±1,51	5,44±0,95
Септальное основание митрального кольца в 4-камерной апикальной позиции, 4МКС	4,61±0,98	6,03±1,16	4,54±0,64

Для комплексной оценки глобальной продольной систолической и диастолической функции миокарда изучались временные показатели тканевых допплерограмм фиброзных оснований атриовентрикулярных колец с регистрацией времени изоволюметрического сокращения (ВИС), времени изоволюметрического расслабления (ВИР), а также времени диастолического наполнения (ВН). Результаты обследования представлены в таблице 7.

Таблица 7 — Временные показатели тканевых допплерограмм фиброзных оснований атриовентрикулярных колец у детей обследованной группы

Зона исследования	M (SD)		
	4ТКЛ	4МКЛ-ЛЖ	4МКС–ЛЖ
Время изоволюметрического расслабления (ВИР), мс	48,68±11,53	45,50±5,47	47,07±7,53
Время изоволюметрического сокращения (ВИС), мс	44,93±6,62	46,96±6,17	46,64±5,31
Времени диастолического наполнения (ВН), мс	194,82±20,22	187,61±14,86	191,04±14,72

Полученные при комплексном ультразвуковом обследовании новорожденных данные, включая исследование тканевых допплерограмм, расширили перечень диагностических показателей для раннего установления функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы.

Заключение. Эхокардиологическое исследование с использованием тканевой допплеровской визуализации миокарда и определением скоростных показателей трансклапанных потоков в импульсно-волновом допплеровском режиме, амплитудных и временных показателей тканевых допплерограмм фиброзных оснований атриовентрикулярных колец характеризует комплексную оценку функции сердца у новорожденных детей.

Сравнительная оценка показателей сократительной и насосной функции левого желудочка (конечный диастолический объем, ударный объем и сердечный выброс) выявила, что у недоношенных новорожденных детей они достоверно ниже, чем у доношенных младенцев.

Литература

1. Рыбакова, М.К. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография / М.К. Рыбакова, М.Н. Алехин, В.В. Митьков. — М. : Видар, 2008. — 512 с.

2. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in estimation of left ventricular filling pressuares. A comparative simultaneous Doppler-catheterization study / S.R. Ommen [et al.] // Circulation. — 2000. — Vol. 102, № 15. — P. 1788–1794.

Поступила 14.11.2012

ASSESSMENT OF CENTRAL HEMODYNAMICS OF MYOCARDIAL TISSUE WITH DOPPLER IMAGING IN NEWBORNS

Gnedko T.V., Lashyna N.B., Ivashkevich A.B.

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

Summary. The ultrasonic parameters and parameters of Doppler imaging can be used for the integrated assessment of cardiac function in term and preterm infants with perinatal pathology.

The comparative evaluation of contractile and pumping function of the left ventricle in preterm infants was significantly lower than in full-term infants (end-diastolic volume, stroke volume and cardiac output).

Keywords: newborn, gestational age, tissue Doppler.

ПОКАЗАТЕЛИ ИМПУЛЬСНО-ВОЛНОВОЙ ДОППЛЕРОВСКОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ МИОКАРДА У МЛАДЕНЦЕВ С ВРОЖДЕННЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

Гнедько Т.В., Лашина Н.Б., Ивашкевич А.Б

Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

Резюме. Проведена оценка ультразвуковых параметров сердца у детей раннего неонатального возраста с врожденными инфекциями. Изучены показатели сократительной и насосной функции левого желудочка по данным стандартной эхокардиографии в М-режиме и скоростные показатели трансклапанных потоков при исследовании в импульсно-волновом допплеровском режиме.

Ключевые слова: новорожденный ребенок, импульсно-волновой допплер.

Введение. Состояние сердечно-сосудистой системы является одним из решающих факторов адекватности течения процессов неонатальной адаптации. Для оценки функционального состояния этой системы, выявления и определения гемодинамических и морфологических изменений сердца широко используется ультразвуковое исследование [1]. Современные технологии включают проведение стандартной эхокардиографии в комплексе с новыми методами — импульсно-волновой допплеровской визуализацией, — что позволяет получить полный спектр информации о строении и размерах сердца, сосудов, а также оценить функциональное состояние миокарда и установить нарушения сердечной деятельности при различных патологических состояниях неонатального периода. Использование тканевого допплеровского исследования миокарда способствует выявлению наиболее ранних признаков его дисфункции, опреде-

лению группы риска по развитию сердечной недостаточности для своевременной коррекции выявленных нарушений [2].

Цель исследования: изучить показатели импульсно-волновой допплеровской визуализации миокарда у младенцев с клинической реализацией врожденных инфекций.

Материалы и методы исследования. Проведена оценка показателей центральной гемодинамики у 13 новорожденных детей с установленным диагнозом врожденной инфекции, находившихся в РНПЦ «Мать и дитя». Ультразвуковое исследование сердца детям раннего неонатального возраста проводилось с использованием аппарата Aplio Artiola Toshiba Diagnostic Ultrasound System на 1–2 сутки жизни.

При комплексном обследовании использовался спектр эхокардиографических методик: М-, 2D-допплеровские режимы. Исследование проводилось в стандартных и при необходимости дополнительных — промежуточных — позициях. Изучены показатели сократительной и насосной функции левого желудочка по данным стандартной эхокардиографии в М-режиме у детей обследованной группы, скоростные показатели трансклапанных потоков при исследовании в импульсно-волновом допплеровском режиме.

Статистический анализ результатов проводился при помощи программного обеспечения Windows, Excel и STATISTICA 6.0 с использованием параметрических и непараметрических методов. Результаты представлены как средние значения и статистические отклонения. При распределении, отличном от нормального, данные представлены как медиана (Me), 25-й и 75-й перцентели (P25 и P75). Разница была статистически значима при $p<0,05$.

Результаты исследования и обсуждение. Все обследованные дети родились доношенными посредством кесарева сечения с оценкой по шкале Апгар на 1 минуте 7,69±0,75 балла, к 5 минуте — 8,00±0,00. При гестационном возрасте 37,08±1,26 недели средняя масса тела при рождении составила 3274,62±569,01 г, длина — 50,85±3,08 см, окружность головы — 34,42±1,31 см, окружность груди — 33,58±2,02 см. Среди новорожденных было 8 мальчиков и 5 девочек.

Клинический диагноз у обследованных детей был в равной доле представлен врожденной пневмонией (7) и внутриутробной инфекцией неуточненной (6). По тяжести проявлений патологических симптомов новорожденные не отличались.

При комплексном ультразвуковом обследовании все дети находились на инфузионной терапии в объеме физиологической потребности (217,76±114,81 мл) с минимальными скоростными режимами введения (8,00±2,81 мл/ч) без кардиотонической поддержки. Частота сердечных сокращений составляла 149,86±16,72 уд/мин, систолическое артериальное давление (70,20±6,72 мм рт .ст.) и диастолическое артериальное давление (40,00±7,52 мм рт. ст.) находились в пределах нормы.

При эхокардиографическом обследовании были установлены морфологические изменения структурных отделов сердца, которые имели врожденный

характер. Врожденные пороки сердца встречались у 8 детей (изолированный открытый артериальный проток встречался в 3 случаях, сочетанные формы — в 4), малые аномалии развития (открытое овальное окно, дополнительная хорда левого желудочка, дисфункция трикуспидального клапана) отмечались у 5 детей.

Измерение размеров полостей и стенок сердца, магистральных сосудов в 2D- и М-режимах не выявило патологических отклонений от нормативных показателей. Параметры сократительной и насосной функции левого желудочка (фракция укорочения, фракция выброса, скорость циркулярного укорочения волокон миокарда, конечно-диастолический, конечно-систолический, ударный и минутный объемы и их индексы) соответствовали 25 и 75 перцентилям значений возрастной нормы.

Показатели сократительной способности миокарда у обследованных новорожденных детей с учетом фракции укорочения и фракции выброса представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Показатели сократительной и насосной функции левого желудочка у обследованных детей по данным стандартной эхокардиографии в М-режиме

Показатели	M (SD)
Частота сердечных сокращений (уд/мин)	128,88 (26,20)
Фракция укорочения (%)	39,25 (7,21)
Фракция выброса (%)	72,38 (8,47)
Конечно-диастолический объем (мл)	10,20 (2,26)
Ударный объем (мл)	7,58 (1,83)
Сердечный выброс (л/мин)	0,95 (0,26)

Согласно закону Франка — Старлинга, с увеличением скорости введения инфузионных растворов увеличивается объемная нагрузка, и как результат следует повышение нагрузки на левые отделы сердца с усилением сократительной функции миокарда. У обследованных новорожденных детей не отмечалось увеличения полостных размеров левого желудочка, что было обусловлено наличием у большинства из них открытого артериального протока, а также физиологическим режимом проведения инфузионной терапии.

Диастолические свойства миокарда рассматривались с учетом скоростных и временных параметров тканевых допплерограмм той же локализации: амплитуды и соотношения пиков ранне- и позднедиастолического наполнения желудочков (E′, A′).

Клапанный аппарат сердца был правильно сформирован и без признаков патологических изменений. Раскрытие створок происходило в полном объеме, без кинетических особенностей. Допплеровское исследование внутрисердечных потоков и потоков в сосудах в цветовом и спектральном режимах подтвердило их соответствие нормативным параметрам по характеристикам (ламинарность) и скоростным показателям. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Скоростные показатели трансклапанных потоков у обследованных детей при исследовании в импульсно-волновом допплеровском режиме

Показатели	M (SD)
Скорость раннедиастолического пика ЕМ трансмитрального потока (см/с)	59,50 (17,56)
Скорость позднедиастолического пика АМ трансмитрального потока (см/с)	52,67 (10,37)
Скорость раннедиастолического пика ЕТ транстрикуспидального потока (см/с)	43,67 (6,77)
Скорость позднедиастолического пика АТ транстрикуспидального потока (см/с)	64,17 (6,65)
Максимальный градиент потока на аортальном клапане (мм рт. ст.)	4,00 (2,14)
Максимальный градиент потока на клапане легочной артерии (мм рт. ст.)	2,85 (1,41)

У 2 детей определялась дисфункция трикуспидального клапана легкой степени в виде регургитации 1 степени на фоне незначительного (элементарного) пролабирования створок до 1,0–1,5 мм. На митральном клапане приклапанная регургитация встречалась лишь у 1 ребенка и по объему была гемодинамически незначимой. На аортальном клапане приклапанная регургитация встречалась у 2 детей и по объему была гемодинамически незначимой. На клапане легочной артерии реверсионных потоков зафиксировано не было.

Заключение. При эхокардиографическом обследовании у зрелых младенцев раннего неонатального возраста с врожденными инфекциями установлены морфометрические изменения структурных отделов сердца, а также показатели сократительной и насосной функции левого желудочка и скоростные показатели трансклапанных потоков при исследовании в импульсно-волновом допплеровском режиме, которые комплексно характеризовали гемодинамический статус при проведении инфузионной терапии в физиологических режимах.

Литература

1. Рыбакова, М.К. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография / М.К. Рыбакова, М.Н. Алехин, В.В. Митьков. — М. : Видар, 2008. — 512 с.

2. Noninvasive pulsed Doppler determination of cardiac ouptur in neonate and children / D.C. Alverson [et al.] // J. Pediatr. — 1982. — Vol. 101, № 1. — P. 46–50.

Поступила 14.11.2012

INDICATORS OF PULSED WAVE DOPPLER CARDIAC IMAGING IN INFANTS WITH CONGENITAL INFECTION

Gnedko T.V., Lashyna N.B., Ivashkevich A.B.

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

Summary. The estimation of parameters of cardiac ultrasound in infants with congenital neonatal infections was done. The features of the contractile performance and the pumping function of the left ventricle according to standard echocardiography, M-mode, and high-speed data streams were studied in pulsed wave Doppler mode.

Keywords: newborn, pulsed wave Doppler.

ДИАГНОСТИКА ЛАТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ

Горбач Л.А.

Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

Резюме. Проведено изучение данных о туберкулинодиагностике и вакцинации БЦЖ, а также о наличии медицинских и социальных факторов риска заболевания у 497 пациентов с латентным туберкулезом в возрасте от 0 до 19 лет. Установлено, что среди лиц с латентным туберкулезом, состоявших под диспансерным наблюдением, чаще всего заболевали активным туберкулезом органов дыхания тубинфицированные пациенты, проживавшие в очагах туберкулезной инфекции. Среди лиц с латентным туберкулезом, не состоявших под диспансерным наблюдением, чаще всего заболевали активным туберкулезом органов дыхания лица первично инфицированные, с виражом туберкулиновой пробы. Разработан алгоритм диагностики латентного туберкулеза у детей по результатам туберкулинодиагностики.

Ключевые слова: латентный туберкулез, факторы риска, дети.

Введение. Латентная туберкулезная инфекция — это инфицирование микобактериями туберкулеза. Это состояние характеризуется наличием положительных реакций на туберкулин при отсутствии клинико-лабораторных и рентгенологических признаков локального (активного) туберкулезного процесса [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, примерно одна треть населения мира инфицирована микобактериями туберкулеза и является носителем латентного туберкулеза [2]. Латентная туберкулезная инфекция предшествует заболеванию активным туберкулезом. Пациенты с латентной туберкулезной инфекцией являются резервуаром для появления новых случаев активного туберкулеза. Данные многих исследователей свидетельствуют о том, что около 10% инфицированных микобактериями туберкулеза людей в течение жизни заболевают туберкулезом. При этом у 5% лиц с латентной туберкулезной инфекцией заболевание возникает в течение первых двух лет после инфицирования. В последующие годы риск развития туберкулеза составляет 0,1% в год.

Эффективное лечение латентной туберкулезной инфекции предупреждает переход туберкулезной инфекции в клинически манифестную форму, способствует снижению заболеваемости и смертности от туберкулеза, бремени потерь от этого заболевания [3]. В странах с низким уровнем заболеваемости туберкулезом лечение латентной туберкулезной инфекции является приоритетным направлением работы фтизиатрической службы.

Одной из главных мер по профилактике туберкулеза среди детского населения является раннее выявление и лечение детей с латентной туберкулезной инфекцией, особенно впервые инфицированных микобактериями туберкулеза. Необходимость выявления и лечения латентной туберкулезной инфекции среди детского населения обусловлена тем, что дети младшего возраста имеют высокий риск перехода латентного туберкулеза в заболевание, инфицирование де-

тей всегда первично, а инфекционный процесс, как правило, свежий. Дети по сравнению со взрослыми имеют больше лет жизни для возможного развития туберкулеза [4, 5].

В Республике Беларусь уровень выявляемости латентной туберкулезной инфекции среди детского населения остается высоким, несмотря на положительные тенденции в динамике заболеваемости активным туберкулезом среди всего населения. Согласно нашим эпидемиологическим исследованиям, в 2009 г. выявляемость латентного туберкулеза среди детского населения в возрасте от 0 до 17 лет в Республике Беларусь составила 594,8 на 100 тыс. человек, в 2010 г. — 591,7, в 2011 г. — 528,3.

Изучение латентной туберкулезной инфекции и факторов, способствующих ее переходу в активный туберкулез, имеет большое значение для разработки новых и повышения эффективности проводимых противотуберкулезных мероприятий.

Целью данной работы стало изучение у детей случаев латентного туберкулеза, которые в последующем перешли в туберкулез органов дыхания.

Материал и методы исследования. Объектом исследования стали 497 пациентов с латентным туберкулезом в возрасте от 0 до 19 лет. У всех этих пациентов в последующем развился туберкулез органов дыхания. Для исследования использовались данные из амбулаторных карт пациентов о результатах туберкулинодиагностики и вакцинации БЦЖ за все предшествовавшие годы до момента выявления туберкулеза органов дыхания.

Исследование было проведено в двух группах. В первую группу (316 человек) были включены пациенты, которые находились под диспансерным наблюдением у фтизиопедиатров в связи с латентным туберкулезом и получали превентивное лечение. Вторая группа (181 человек) включала пациентов, которые имели латентный туберкулез, но не наблюдались у фтизиопедиатров и никогда до выявления у них активного туберкулеза органов дыхания не получали химиопрепараты.

Для изучения факторов, способствующих возникновению туберкулеза у пациентов анализируемых групп, были выделены следующие категории признаков:

– медицинские: наличие сопутствующих заболеваний, способствующих возникновению туберкулеза (хронические неспецифические заболевания легких, вирусные инфекции, заболевания желудочно-кишечного тракта, заболевания центральной нервной системы, сахарный диабет, длительный прием кортикостероидов, цитостатиков и т.п.);

– социальные: социально опасное положение несовершеннолетнего (в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 22.07.2009 № 733); нуждаемость несовершеннолетнего в государственной защите (в соответствии с постановлением Министерства образования Республики от 28.07.2004 № 47); миграция семьи из страны с высоким уровнем заболеваемости туберкулезом; низкий уровень материального положения семьи; неблагополучные жилищно-бытовые условия; неполная семья; многодетная семья.

Обработка данных проводилась с использованием различных статистических методов: количественные признаки сравнивались с помощью вы-

числения критерия Стьюдента, качественные — вычисления критерия z. Вычисляемые коэффициенты сопоставлялись с их критическим значением для 5% уровня значимости.

Результаты исследования и обсуждение. В первой группе было 140 мальчиков (44,3%) и 176 девочек (55,7%), во второй группе — 96 мальчиков (53,0%) и 85 девочек (47,0%). Различия между группами по полу недостоверны (z=1,776; p=0,076).

Средний возраст детей первой группы составил 14,26±4,23 года, детей второй группы — 14,66±3,67. Различия между группами по возрасту недостоверны (t=–1,063, p=0,288).

Таким образом, обе сравниваемые группы были идентичны по полу и возрасту.

В каждой из анализируемых групп были выделены 5 подгрупп: пациенты с виражом туберкулиновой пробы (впервые инфицированные); пациенты с гиперергической туберкулиновой пробой (впервые инфицированные); тубинфицированные пациенты, проживавшие в очагах туберкулезной инфекции; тубинфицированные пациенты, не проживавшие в очагах туберкулезной инфекции; тубинфицированные пациенты без рубца БЦЖ. Эти данные представлены в таблице.

Таблица — Распределение пациентов анализируемых групп по категориям

Категории пациентов	Состоявшие под диспансерным наблюдением		Не состоявшие под диспансерным наблюдением		z-критерий, p
	абс число	%	абс число	%	
Пациенты с виражом туберкулиновой пробы (впервые инфицированные)	42	13,3	117	64,6	z=11,699; p=0,000
Пациенты с гиперергической туберкулиновой пробой (впервые инфицированные)	21	6,6	8	4,4	z=0,810; p=0,418
Тубинфицированные пациенты, проживавшие в очагах туберкулезной инфекции	230	72,8	11	6,1	z=14,224; p=0,000
Тубинфицированные пациенты, не проживавшие в очагах туберкулезной инфекции	23	7,3	34	18,8	z=3,723; p=0,000
Тубинфицированные пациенты без рубца БЦЖ	0	0	11	6,1	z=4,124; p=0,000
Всего	316	100	181	100	—

Как показало наше исследование, в группе пациентов с латентным туберкулезом, состоявших под диспансерным наблюдением, основную часть составили тубинфицированные пациенты, проживавшие в очагах туберкулезной инфекции,— 72,8% (230). Реже в этой группе встречались случаи виража туберкулиновой пробы — 13,3% (42), тубинфицирования — 7,3% (23), гиперергической пробы — 6,6% (21). Всем пациентам этой группы назначались

курсы химиопрофилактики. Однако, несмотря на их проведение, дети заболели туберкулезом органов дыхания. Таким образом, среди лиц с латентным туберкулезом, состоявших под диспансерным наблюдением, чаще всего заболевали активным туберкулезом тубинфицированные пациенты, проживавшие в очагах туберкулезной инфекции. Выявленная закономерность диктует необходимость разработки дополнительных мер профилактики среди данного контингента детей.

Вторая группа отличалась по большинству анализируемых признаков от первой группы. В группе пациентов с латентным туберкулезом, не состоявших под диспансерным наблюдением, основную часть составили лица с виражом туберкулиновой пробы (117 или 64,6%). У 34 (18,8 %) пациентов отмечалось тубинфицирование, у 8 (4,4%) — гиперергическая проба. Без рубца БЦЖ были 11 детей (6,1%), столько же детей (11 или 6,1%) проживали в нераспознанных очагах туберкулезной инфекции. У всех пациентов этой группы не был своевременно диагностирован латентный туберкулез, они не получали превентивное лечение и в результате этого заболели активным туберкулезом органов дыхания. Учитывая тот факт, что большинство пациентов этой группы были лица с виражом туберкулиновой пробы, по всей видимости, диагностика латентного туберкулеза в этих случаях была затруднена.

Проведено изучение частоты встречаемости медицинских и социальных факторов риска возникновения заболевания у детей анализируемых групп. Как показало наше исследование, медицинские факторы наблюдались у 237 детей (75,0%) из группы лиц, состоявших под диспансерным наблюдением и у 146 детей (80,7%) из группы лиц, не состоявших под диспансерным наблюдением. Различие по данному признаку между двумя группами недостоверно: $z=1,344$; $p=0,179$. Следовательно, медицинские факторы встречались одинаково часто среди детей анализируемых групп.

Социальные факторы присутствовали у 120 детей (38,0%) из группы лиц, состоявших под диспансерным наблюдением, и у 55 детей (30,4%) из группы лиц, не состоявших под диспансерным наблюдением. При сравнении групп пациентов по данному показателю не выявлено достоверного различия: $z=1,609$; $p=0,108$. Следовательно, социальные факторы встречались одинаково часто среди детей анализируемых групп.

В результате проведенного исследования нами был разработан алгоритм диагностики латентного туберкулеза у детей по результатам туберкулинодиагностики. Он включает комплексную оценку следующих данных: наличие контакта с больным туберкулезом; результаты ранее проведенных туберкулиновых проб; наличие постпрививочного рубчика БЦЖ и его размер; наличие клинических признаков, подозрительных в отношении туберкулеза; сведения о перенесенных заболеваниях за период между предыдущей и последней проведенной туберкулинодиагностикой; наличие социальных факторов.

Дети и подростки, имевшие контакт с больным туберкулезом, независимо от результатов туберкулинодиагностики должны быть немедленно проконсультированы у фтизиопедиатра.

Оценка результатов ранее проведенных туберкулиновых проб и размера поствакцинального рубчика БЦЖ необходима для отбора контингента детей и подростков, подлежащих дальнейшему углубленному обследованию на туберкулез в условиях специализированного учреждения. Направлению на консультацию к фтизиопедиатру подлежат дети и подростки:

– с впервые положительной пробой Манту через 2 года и более после проведения прививки БЦЖ;

– с увеличением папулы на 6 мм и более по сравнению с предыдущим результатом пробы Манту;

– с папулой размером 12 мм и более;

– со стойко сохраняющейся или увеличивающейся в размерах папулой на протяжении 2 лет и более;

– с положительной пробой Манту и отсутствием рубчика БЦЖ.

Рекомендуется проконсультировать ребенка у фтизиопедиатра, если выявлена положительная проба Манту, а предшествующие результаты туберкулинодиагностики отсутствуют.

При оценке туберкулинодиагностики должно быть учтено наличие клинических симптомов, подозрительных на туберкулез, а именно: значительный дефицит массы тела или замедление роста ребенка, длительный кашель при отсутствии значительного эффекта от лечения в течение более 21 дня, повышение температуры тела свыше 38 ˚С в течение 14 дней при исключении других заболеваний, образовавшийся кифоз, изменение походки, безболезненное увеличение лимфатических узлов, суставов, признаки туберкулиновой гиперчувствительности (наличие фликтенулезного конъюктивита и узловатой эритемы). В случае положительной туберкулиновой пробы и при наличии вышеперечисленных клинических симптомов ребенок должен быть направлен к фтизиопедиатру.

Частые острые респираторные вирусные инфекции, перенесенные детские инфекционные заболевания и рецидивирующие хронические заболевания внутренних органов могут привести к развитию вторичного иммунодефицитного состояния и, как следствие этого, возникновению туберкулеза. В этой связи в случае выявления положительной пробы Манту и наличии вышеперечисленных состояний ребенок нуждается в консультации фтизиопедиатра.

При туберкулинодиагностике должна обязательно проводиться оценка наличия социальных факторов риска заболевания туберкулезом. При этом на консультацию к фтизиопедиатру должны направляться дети с положительной пробой Манту, прибывшие из страны с высоким уровнем заболеваемости туберкулезом, а также находящиеся в социально опасном положении в соответствии с постановлением Министерства образования Республики от 28.07.2004 № 47.

Разработанный нами алгоритм диагностики латентного туберкулеза у детей по результатам туберкулинодиагностики представлен на рисунке.

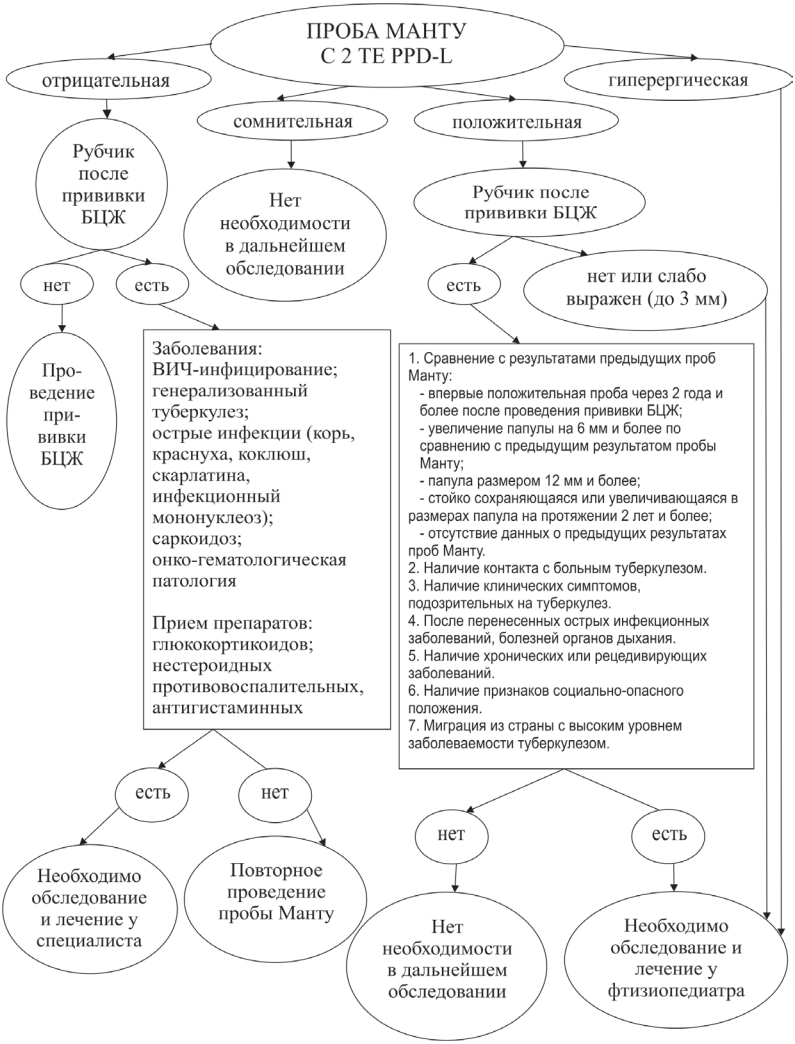


Рисунок — Алгоритм диагностики латентного туберкулеза у детей по результатам туберкулинодиагностики

Выводы

На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Среди лиц с латентным туберкулезом, состоявших под диспансерным наблюдением, чаще всего заболевали активным туберкулезом органов дыхания туберкулинифицированные пациенты, проживавшие в очагах туберкулезной инфекции.

2. Среди лиц с латентным туберкулезом, не состоявших под диспансерным наблюдением, чаще всего заболевали активным туберкулезом органов дыхания лица первично инфицированные, с виражом туберкулиновой пробы. Диагностика латентного туберкулеза в этих случаях была затруднена.

3. Алгоритм диагностики латентного туберкулеза у детей по результатам туберкулинодиагностики может быть внедрен в работу учреждения здравоохранения педиатрического профиля, где проводятся туберкулиновые пробы Манту. Внедрение алгоритма в практику позволит повысить качество туберкулинодиагностики и эффективность профилактических противотуберкулезных мероприятий, проводимых среди детского населения Республики Беларусь.

Литература

1. Management of latent tuberculosis Infection in children and adolescents: a guide for the primary care provider / New Jersey Medical School, Global Tuberculosis Institute. — [Электронный ресурс]. — 2012. — Режим доступа : http://www.umdnj.edu/globaltb/products. — Дата доступа : 04.03.2012.

2. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children / World Health Organisation ; G. Bjune [et al.]. — Geneva, 2006. — 41 p.

3. Тюлькова, Т.Е. Прогнозирование перехода латентной туберкулезной инфекции в клинически манифестную форму у детей с виражом туберкулиновых проб или гиперергической реакцией на туберкулин / Т.Е. Тюлькова, А.С. Корначев // Вопр. современ. педиатрии. — 2011. — № 3. — С. 65–69.

4. Аксенова, В.А. Современные подходы к лечению детей с латентной туберкулезной инфекцией. [Электронный ресурс]. — 2012. — Режим доступа : http://www.farmag.ru/. — Дата доступа : 30.10.2012.

5. Ставицкая, Н.В. Исследование генетических факторов у детей с латентной туберкулезной инфекцией / Н.В. Ставицкая // Успехи современ. естествознания. — 2010. — № 5. — С. 53–59 .

Поступила 09.11.2012

DIAGNOSTICS OF LATENT TUBERCULOSIS IN CHILDREN

Gorbach L.A.

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

Summary. The objective of this research was to study 497 cases of latent tuberculosis infection in children of 0-19 years old. The personified medical and social data, results of tuberculin skin test, BCG were investigated. The algorithm of diagnostics of latent tuberculosis in children was created.

Keywords: latent tuberculosis, risk, children.

ТУБЕРКУЛЕЗ У ДЕТЕЙ С ГИПЕРЕРГИЧЕСКИМИ ТУБЕРКУЛИНОВЫМИ ПРОБАМИ И ТУБИНФИЦИРОВАНИЕМ

Горбач Л.А.

Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

Резюме. Изучено 86 случаев заболевания туберкулезом органов дыхания у детей в возрасте до 19 лет. В анализируемые группы были включены 29 детей, которые до выявления у них заболевания имели гиперергические туберкулиновые пробы и 57 детей, которые были длительно тубинфицированы. Сопоставлена структура групп детей с гиперергическими пробами и тубинфицированием по полу, возрасту, клиническим формам заболевания, наличию осложнений, полостей распада, бактериовыделения, лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам. Определена значимость проведения профилактических осмотров на туберкулез методом рентгенологического обследования и методом туберкулинодиагностики.

Ключевые слова: туберкулез, гиперегические пробы, тубинфицирование, дети.

Введение. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2011 г. в мире было зарегистрировано 8,7 млн новых случаев заболевания туберкулезом и 1,4 млн человек умерло от этого инфекционного заболевания. Из регистрируемых ежегодно случаев заболевания туберкулезом около 1 млн приходится на детей в возрасте до 15 лет, предположительно до 70 тыс. детей умирают от этой болезни. В 22 странах с наиболее тяжелым бременем туберкулеза регистрируется около 80% случаев туберкулеза у детей, регистрируемых во всем мире. В целом, в разных странах на долю детей приходится 3–25% и более от общего числа заболевших туберкулезом [1, 2, 3].

У детей реакция организма на заболевание туберкулезом имеет свои особенности по сравнению со взрослыми, что очень важно для профилактики, диагностики и лечения детского туберкулеза. Более того, поскольку дети подвержены большему риску развития первичной туберкулезной инфекции и перехода ее в активную форму заболевания, они являются целевой группой для выявления первичного инфицирования и проведения превентивной химиотерапии [4].

Основным методом выявления первичного инфицирования является туберкулинодиагностика. Туберкулиновые пробы, выявляющие сенсибилизацию организма к микобактериям туберкулеза, являются незаменимым диагностическим тестом. Выявление определенного типа туберкулиновых реакций имеет не только диагностическое, но и прогностическое значение. Уменьшение частоты гиперергических реакций на туберкулин при массовых обследованиях населения позволяет в известной мере судить об улучшении эпидемической ситуации по туберкулезу. В условиях массовой внутрикожной вакцинации и ревакцинации БЦЖ выявление детей с гиперергическими туберкулиновыми пробами приобретает большое значение, так как последние чрезвычайно редко

связаны с послевакцинной аллергией и отражают, как правило, истинную инфекционную аллергию [5].

Целью данной работы стало изучение случаев туберкулеза органов дыхания у детей с гиперергическими туберкулиновыми пробами и у детей с тубинфицированием.

Материал и методы исследования. Объектом исследования были 86 пациентов с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания в возрасте до 19 лет. Исследование было проведено в двух группах. Первая группа включала 29 детей, у которых до выявления заболевания по результатам туберкулинодиагностики отмечались гиперергические туберкулиновые пробы, вторая — 57 детей, которые до выявления у них заболевания были инфицированы туберкулезом в течение длительного периода времени.

Для анализа случаев заболеваний была разработана специальная карта. Персонифицированная информация о каждом пациенте и о результатах его туберкулинодиагностики за несколько лет до заболевания вносилась в карту, а затем в разработанную электронную базу данных. Обработка данных проводилась с использованием различных статистических методов: количественные признаки сравнивались с помощью вычисления критерия Стьюдента, качественные — построения таблиц сопряженности и вычисления двух критериев: χ^2 и z. Вычисляемые коэффициенты сопоставлялись с их критическим значением для 5% уровня значимости.

Результаты исследования и обсуждение. В группе детей с гиперергическими пробами было 9 мальчиков (31,0%) и 20 девочек (69,0%), в группе детей тубинфицированных — 31 мальчик (54,4%) и 26 девочек (45,6%). Различия между группами по полу не достоверны (χ^2=3,327, ν=1, p=0,068).

Средний возраст детей с гиперергическими пробами составил 13,7±4,6 года и был достоверно меньше среднего возраста тубинфицированных детей — 15,9±1,8 года (t=–3,286, p=0,001). Распределение анализируемых групп детей по возрасту представлено на рисунке 1.

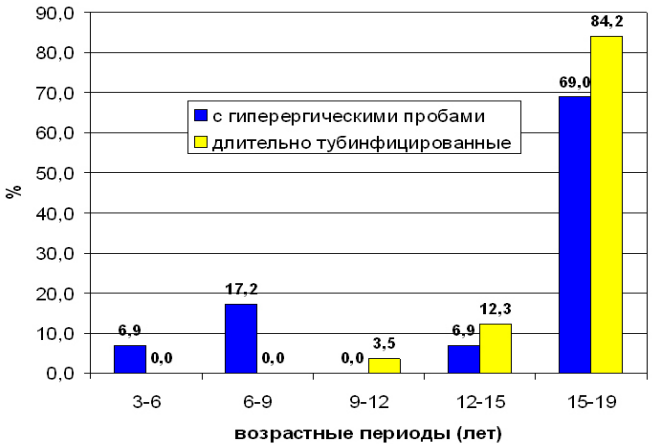


Рисунок 1 — Распределение анализируемых групп детей по возрасту

Как видно из представленного рисунка, максимальное число заболевших туберкулезом детей было в возрасте 15–19 лет (69,0 и 84,2% соответственно в группах детей с гиперергическими пробами и тубинфицированных), а также в возрасте 12–15 лет (6,9 и 12,3% соответственно). В группе с тубинфицированием детей младших возрастных периодов 3–6 и 6–9 лет не было зарегистрировано. В группе с гиперергическими пробами не отмечалось детей в возрасте 9–12 лет. При сравнении двух групп по распределению детей в разных возрастных периодах выявлено достоверное различие χ^2=15,874, ν=4, p=0,003. Таким образом, проведенное исследование показало, что дети с гиперергическими пробами заболевают туберкулезом в более раннем возрасте, чем дети с тубинфицированием.

У большинства пациентов анализируемых групп туберкулез органов дыхания был выявлен с помощью профилактических осмотров: в группе детей с гиперергическими пробами — 82,7% случаев (24 ребенка), в группе детей с тубинфицированием — 61,4% (35 детей). Различие между группами недостоверно — χ^2=3,139, ν=1, p=0,076. При этом на момент выявления заболевания пациенты не предъявляли никаких жалоб, а имеющиеся слабо выраженные клинические симптомы игнорировали. Закономерно, что у большинства детей (41,4% или 12 детей) с гиперергическими пробами туберкулез был выявлен с помощью туберкулинодиагностики. Только у 8 детей (14,0%) с тубинфицированием заболевание было выявлено аналогичным методом. Различие между группами по данному признаку достоверно: χ^2=6,593, ν=1, p=0,01. У 12 детей (41,4%) с гиперергическими пробами и у 27 детей (47,4%) с тубинфицированием туберкулез был выявлен с помощью рентгенологического обследования (профилактической флюорографии). Различие между двумя группами по данному показателю недостоверно — χ^2=0,089, ν=1, p=0,765. Таким образом, проведение профилактических осмотров имело одинаковое значение для выявления туберкулеза у детей с гиперергическими пробами и с тубинфицированием. Туберкулинодиагностика имела большую значимость в выявлении случаев туберкулеза у детей с гиперергическими пробами. При этом диагностическая ценность рентгенологического обследования была одинакова как для детей с гиперергическими пробами, так и для детей с тубинфицированием. Выявленная закономерность указывала на необходимость повышения эффективности диспансерного наблюдения за детьми с гиперергическими пробами путем расширения применяемых диагностических методик и, возможно, увеличения кратности их обследования в показанных случаях.

У 5 детей (17,2%) с гиперергическими пробами и у 22 детей (38,6%) с тубинфицированием туберкулез органов дыхания был выявлен при обращении за медицинской помощью. На момент выявления заболевания эти пациенты жаловались на кашель, одышку, боли в грудной клетке, снижение аппетита, слабость, потливость, повышенную утомляемость, снижение веса, субфебрильную температуру по вечерам. Достоверного различия по данному признаку между анализируемыми группами не выявлено: χ^2=3,139, ν=1, p=0,076.

Проанализированы структуры анализируемых групп пациентов по клиническим формам туберкулеза органов дыхания. Эти данные представлены на

рисунке 2. Как видно из представленного рисунка, в клинической структуре анализируемых групп преобладали вторичные формы туберкулеза — инфильтративная (44,8 и 57,9% в группах детей с гиперергическими пробами и тубинфицированных соответственно) и очаговая (17,2 и 22,8% соответственно). При сравнении удельного веса этих форм в структурах двух групп с помощью вычисления критерия χ^2 достоверных различий не выявлено. Выявлены достоверные различия между группами по частоте встречаемости первичных форм туберкулеза — первичного туберкулезного комплекса и туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов. Первичный туберкулезный комплекс был выявлен у 5 детей группы пациентов с гиперергическими пробами и у одного ребенка в группе пациентов с тубинфицированием: z=2,200, p=0,028. Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов не отмечался у детей с тубинфицированием и был зарегистрирован у 5 детей с гиперергическими туберкулиновыми пробами: z=2,738, p=0,006.

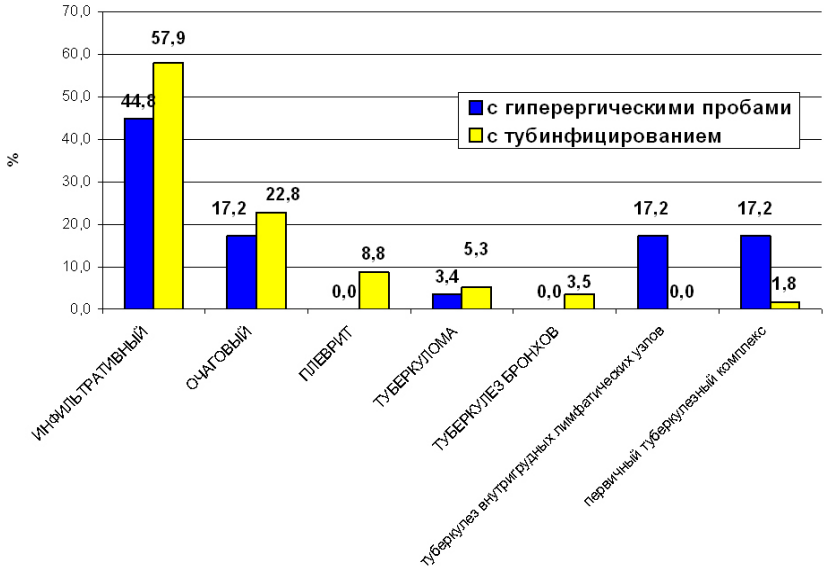


Рисунок 2 — Структура анализируемых групп детей по клиническим формам туберкулеза органов дыхания

Таким образом, у детей с гиперергическими пробами чаще отмечались первичные формы туберкулеза органов дыхания (первичный туберкулезный комплекс и туберкулез внутригрудных лимфатических узлов) по сравнению с группой детей с тубинфицированием.

Осложненное течение туберкулеза органов дыхания было зарегистрировано у 1 ребенка (3,4%) из группы с гиперергическими пробами и у 1 ребенка (1,7%) из группы с тубинфицированием. Различия между группами по данному показателю не выявлены.

Проведено сравнение анализируемых групп по наличию полостей распада, бактериовыделения, лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам. Как показало наше исследование, достоверных различий между группами по данным параметрам не выявлено. Полость распада была зарегистрирована у 6 детей (20,7%) из группы с гиперергическими пробами и у 12 детей (21,0%) из группы с тубинфицированием, бактериовыделение — у 9 (31,0%) и 19 детей (33,3%) соответственно. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза отмечалась у одного ребенка (3,4%) из группы с гиперергическими пробами и у 2 детей (3,5%) из группы с тубинфицированием.

Таким образом, проведенные исследования показали, что тяжесть выявляемых форм туберкулеза органов дыхания у детей с гиперергическим пробами и у детей с тубинфицированием была одинакова.

Проведено изучение частоты встречаемости эпидемических, медицинских и социальных факторов риска возникновения заболевания у детей анализируемых групп. К эпидемическим факторам были отнесены семейные контакты со взрослыми пациентами с туберкулезом. Медицинские факторы включали заболевания и состояния, которые могли способствовать в дальнейшем возникновению туберкулеза: частые острые респираторные вирусные инфекции, детские инфекционные заболевания, хронические неспецифические заболевания легких, заболевания желудочно-кишечного тракта, сахарный диабет, неврологическая патология, длительный прием кортикостероидов, цитостатиков и т.п. К социальным факторам были отнесены следующие: наличие социально опасного положения несовершеннолетнего (в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 22 июля 2009 г. № 733); нуждаемость в государственной защите (в соответствии с постановлением Министерства образования Республики от 28 июля 2004 г. № 47); фактор миграции семьи; низкий уровень материального положения семьи; неблагополучные жилищно-бытовые условия.

Как показало наше исследование, эпидемические факторы, а именно случаи семейных контактов, достоверно чаще отмечались у детей с гиперергическими пробами — 8 детей (27,6%) этой группы. У детей с тубинфицированием контакт наблюдался только в одном случае (1,7%). Различие по данному признаку между двумя группами достоверно: χ^2=11,070, ν=1, p=0,000. Следовательно, у детей с гиперергическими пробами чаще отмечались семейные контакты с пациентами с туберкулезом.

Медицинские факторы наблюдались у 18 детей (62,1%) из группы с гиперергическими пробами и у 51 ребенка (89,5%) из группы с тубинфицированием. Различие по данному признаку между двумя группами достоверно: χ^2=7,456, ν=1, p=0,006. Следовательно, медицинские факторы наиболее часто встречались у детей с тубинфицированием. Это указывало на необходимость проведения лечебно-профилактических мероприятий детям, у которых наряду с тубинфицированием отмечались заболевания и состояния, которые могли способствовать в дальнейшем возникновению туберкулеза.

Социальные факторы присутствовали у 11 детей (37,9%) из группы с гиперергическими пробами и у 17 детей (29,8 %) из группы с тубинфицированием. При сравнении групп пациентов по данному показателю не выявлено достоверных различий: χ^2=0,265, ν=1, p=0,607.

Выводы

1. Дети с гиперергическими пробами заболевают туберкулезом органов дыхания в более раннем возрасте, чем дети с тубинфицированием.

2. Проведение профилактических осмотров на туберкулез имело одинаково большое значение для выявления туберкулеза у детей с гиперергическими пробами и тубинфицированием. Туберкулинодиагностика имела большую значимость в выявлении случаев туберкулеза у детей с гиперергическими туберкулиновыми пробами. При этом диагностическая ценность рентгенологического обследования была одинакова как для детей с гиперергическими пробами, так и для детей с длительным тубинфицированием.

3. В современных условиях отмечается необходимость в повышении эффективности диспансерного наблюдения за детьми с гиперергическими пробами путем расширения применяемых диагностических методик и, возможно, увеличения кратности их обследования в показанных случаях.

4. У детей с гиперергическим пробами достоверно чаще встречаются первичные формы туберкулеза органов дыхания по сравнению с группой детей с длительным тубинфицированием. Тяжесть выявляемых форм туберкулеза органов дыхания у детей с гиперергическим пробами и у детей с тубинфицированием одинакова.

5. У детей с гиперергическими пробами чаще отмечались семейные контакты с пациентами с туберкулезом.

6. Медицинские факторы наиболее часто встречались у детей с тубинфицированием. Это указывало на необходимость проведения лечебно-профилактических мероприятий детям, у которых наряду с тубинфицированием отмечались заболевания и состояния, которые могли способствовать в дальнейшем возникновению туберкулеза.

Литература

1. Руководство по лечению туберкулеза у детей (для национальных программ борьбы с туберкулезом) / ВОЗ. — Женева, 2007. — 51 с.

2. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children / G. Bjune [et al.]. — Genewa : WHO, 2006. — 49 p.

3. Corrigan, D.L. Tuberculosis in children / D.L. Corrigan, J.Y. Paton // Breathe. — 2007. — Vol. 3, № 4. — P. 351–363.

4. Реализация стратегии ВОЗ «Остановить туберкулез» : справочник для национальных программ борьбы с туберкулезом / ВОЗ. — Женева, 2009. — 221 с.

5. Туберкулез у детей и подростков : рук. для врачей / А.И. Одинцов [и др.] ; под ред. Е.Н. Янченко, М.С. Греймер. — Л. : Медицина. Ленингр. отд-ние, 1987. — 288 с.

Поступила 15.11.2012

TUBERCULOSIS IN CHILDREN WITH POSITIVE TUBERCULIN SKIN TEST

Gorbach L.A.

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

Summary. The objective of this research was to study 86 cases of pulmonary tuberculosis in children of 0–19 years old. The first analyzed group included 29 children with positive tuberculin skin test and with induration more than 17 mm, the second analyzed group included 57 children with positive tuberculin skin test and with induration more than 5 mm. The structure of the groups was investigated (sex, age, forms of pulmonary tuberculosis). The importance of routine inspections on pulmonary tuberculosis in children was underlined. The epidemic, medical and social factors causing tuberculosis were studied.

Keywords: tuberculosis, children, tuberculin skin test.

ФАКТОРЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ ВОЗНИКНОВЕНИЮ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ

Горбач Л.А.

Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

Резюме. Проведено изучение персонифицированных эпидемических, медицинских и социальных данных о 1149 пациентах с впервые выявленным туберкулезом в возрасте до 19 лет. Установлено, что туберкулез органов дыхания чаще всего выявляется у детей в возрасте 15–19 лет, туберкулез других органов — у детей в возрасте до 3 лет. Показано, что медицинские факторы играют одинаковую роль в возникновении туберкулеза органов дыхания и туберкулеза других органов у детей. Эпидемические и социальные факторы чаще всего отмечаются при заболевании туберкулезом органов дыхания, чем при заболевании туберкулезом других органов. Данная закономерность выявлена у детей младших (до 3-х лет и 3–6 лет) и старших возрастных периодов (12–15 и 15–19 лет).

Ключевые слова: туберкулез, факторы риска, дети.

Введение. Ежедневно в мире от туберкулеза умирает 200 детей. При этом стоимость курса химиопрофилактики одному ребенку составляет менее 3 центов в день, а лечение, обеспечивающее выздоровление, 50 центов в день. Доктор Марио Равильоне, директор Департамента Всемирной организации здравоохранения «Остановить туберкулез», отмечает, что, несмотря на определенные успехи, достигнутые в снижении распространенности туберкулеза среди взрослого населения, среди детского населения большинства стран туберкулез остается скрытой эпидемией [1].

Заболевание туберкулезом происходит в результате воздействия на организм ребенка целого комплекса неблагоприятных факторов [2]. При этом

ряд российских исследователей выделяют эпидемические факторы (контакт с пациентом с туберкулезом) и социальные факторы, включающие миграцию, неблагополучные социально-бытовые условия, неквалифицированный труд родителей, проживание в семьях социально-дезадаптированных, малообеспеченных, в том числе неполных и многодетных [3]. Куфакова Г.А., Овсянкина Е.С. в своих работах описывают значение медико-биологических факторов в возникновении туберкулеза — хронические заболевания, низкий уровень иммунизации, высокая инфицированность туберкулезной инфекцией — гиперергия к туберкулину и другие. Помимо этого, они рекомендуют учитывать генеалогические факторы риска: наличие мультифакториальных или полигенных заболеваний у родителей (алкоголизм, психические заболевания, язвенная болезнь, сахарный диабет и другие) [4].

Воздействие неблагоприятных факторов на возникновение туберкулеза невозможно оценить на основании статистических данных. Изучение этих вопросов осуществимо только при углубленном анализе персонифицированных эпидемических, медицинских и социальных данных, полученных от каждого пациента.

Целью данной работы стало изучение эпидемических, медицинских и социальных факторов, способствующих возникновению туберкулеза у детей.

Материал и методы исследования. Объектом исследования были 1149 пациентов с впервые выявленным туберкулезом в возрасте до 19 лет. Исследование было проведено в двух группах. Первая группа включала 779 пациентов с туберкулезом органов дыхания, вторая — 370 пациентов с внелегочным туберкулезом.

Для анализа случаев заболеваний была разработана специальная карта. Персонифицированная информация о каждом пациенте вносилась в карту, а затем в разработанную электронную базу данных. Для изучения факторов, способствующих возникновению туберкулеза у пациентов анализируемых групп, были выделены следующие категории признаков:

– эпидемические: контакт с больным туберкулезом; тубинфицирование в анамнезе по данным результатов туберкулинодиагностики; вираж туберкулиновой пробы, гиперергическая проба;

– медицинские: наличие сопутствующих заболеваний, способствующих возникновению туберкулеза (хронические неспецифические заболевания легких, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, сахарный диабет, психические заболевания, длительный прием кортикостероидов, цитостатиков и т.п.);

– социальные: социально опасное положение несовершеннолетнего (в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 22 июля 2009 г. № 733); нуждаемость несовершеннолетнего в государственной защите (в соответствии с постановлением Министерства образования Республики от 28 июля 2004 г. № 47); миграция семьи; низкий уровень материального положения семьи; неблагополучные жилищно-бытовые условия; неполная семья; многодетная семья.

Обработка данных проводилась с использованием различных статистических методов: количественные признаки сравнивались с помощью вычисле-

ния критерия Стьюдента, качественные — построения таблиц сопряженности и вычисления двух критериев: χ^2 и z. Вычисляемые коэффициенты сопоставлялись с их критическим значением для 5% уровня значимости.

Результаты исследования и обсуждение. В двух анализируемых группах преобладали лица женского пола. В группе пациентов с туберкулезом органов дыхания было 412 девочек (52,9%) и 367 мальчиков (47,1%), в группе пациентов с внелегочным туберкулезом — 192 девочки (51,9%) и 178 мальчиков (48,1%). Различия между группами по полу недостоверны (χ^2=0,064, ν=1, p=0,800).

Средний возраст детей первой группы составил 14,16±4,25 года и был достоверно больше среднего возраста детей второй группы — 8,74±5,36 года (t=18,516, p=0,000). Следовательно, туберкулез органов дыхания встречался у детей старшего возраста, туберкулез других органов — у детей младшего возраста. Распределение анализируемых групп детей по возрастным периодам представлено на рисунке 1.

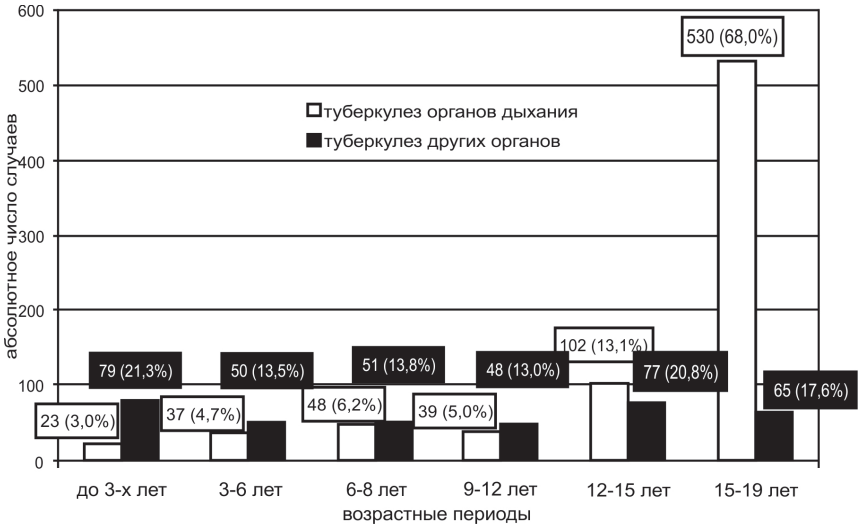


Рисунок 1 — Распределение анализируемых групп детей по возрастным периодам

Как видно из представленного рисунка, максимальное число детей, заболевших туберкулезом органов дыхания, было в возрасте 15–19 лет (68,0%), минимальное — в возрасте до 3 лет (3,0%). При туберкулезе других органов максимальное число заболевших детей было зарегистрировано в возрасте до 3 лет (21,3%), а минимальное — в возрасте 9–12 лет (13,0%). При сравнении двух групп по распределению детей в разных возрастных периодах выявлено достоверное различие χ^2=292,017, ν=5, p=0,000. Таким образом, проведенное исследование показало, что туберкулез органов дыхания отмечается у детей в возрасте 15–19 лет, туберкулез других органов — у детей в возрасте до 3 лет.

Проанализированы группы пациентов по частоте встречаемости эпидемических, медицинских и социальных факторов риска возникновения заболевания. Эти данные представлены на рисунке 2.

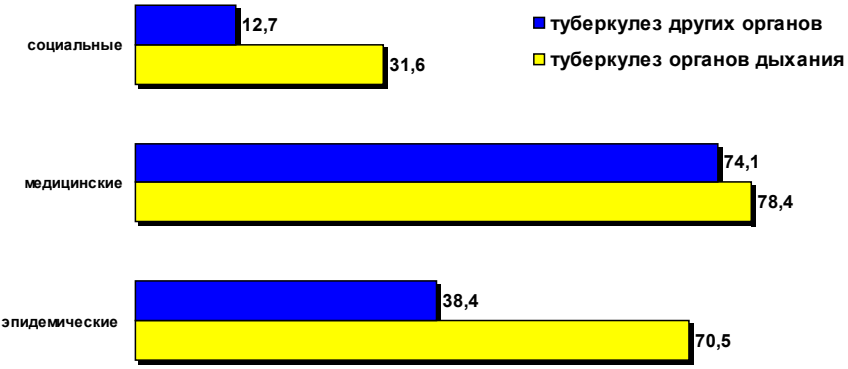


Рисунок 2 — Частота встречаемости факторов, способствующих возникновению туберкулеза у детей

Как показало наше исследование, медицинские факторы встречались одинаково часто как в группе пациентов с туберкулезом органов дыхания, так и в группе пациентов с туберкулезом других органов — 78,4 и 74,1% случаев соответственно. Достоверного различия по данному показателю между двумя группами не выявлено — χ^2=2,477, ν=1, p=0,116. Следовательно, медицинские факторы играли одинаковую роль как в возникновении у детей туберкулеза органов дыхания, так и в возникновении туберкулеза других органов.

Эпидемические и социальные факторы чаще всего регистрировались у пациентов с туберкулезом органов дыхания по сравнению с пациентами с туберкулезом других органов (70,5 и 38,4%, 31,6 и 12,7% соответственно). Различия между группами по данным показателям достоверны: χ^2=106,469, ν=1, p=0,000; χ^2=46,060, ν=1, p=0,000. Таким образом, эпидемические и социальные факторы чаще всего отмечались при заболевании туберкулезом органов дыхания.

Проведено изучение частоты встречаемости эпидемических, медицинских и социальных факторов риска возникновения заболевания по 6 возрастным периодам: до 3-х, 3–6, 6–9, 9–12, 12–15, 15–19 лет. В каждом возрастном периоде проведено сравнение частоты встречаемости факторов между группами пациентов с туберкулезом органов дыхания и туберкулезом других органов. Эти данные представлены в таблице.

Таблица — Частота встречаемости эпидемических, медицинских и социальных факторов риска возникновения туберкулеза у детей разных возрастных периодов

Возрастные периоды	Частота встречаемости эпидемических факторов (%)		Частота встречаемости медицинских факторов (%)		Частота встречаемости социальных факторов (%)	
	туберкулез органов дыхания	туберкулез других органов	туберкулез органов дыхания	туберкулез других органов	туберкулез органов дыхания	туберкулез других органов
До 3-х лет	78,3*	17,7*	69,6	67,1	52,2*	8,9*
3–6 лет	70,3*	38,0*	67,6	78,0	43,2*	8,0*
6–9 лет	62,5	41,2	79,2	76,5	25,0	11,8
9–12 лет	53,8	35,4	84,6	83,3	28,2	25,0
12–15 лет	80,4*	44,2*	82,4	68,8	31,4*	11,7*
15–19 лет	70,2*	56,9*	78,3	76,9	30,8*	13,8*

* $p<0,05$

Получено достоверное различие между группами по частоте встречаемости эпидемических факторов в самых младших и самых старших возрастных периодах: до 3-х лет (χ^2=27,577, ν=1, p=0,000), 3–6 лет (χ^2=7,623, ν=1, p=0,006), 12–15 лет (χ^2=23,696, ν=1, p=0,000), 15–19 лет (χ^2=4,144, ν=1, p=0,042). Таким образом, у детей младших и старших возрастных периодов при заболевании туберкулезом органов дыхания чаще, чем при заболевании туберкулезом других органов, отмечалось влияние эпидемических факторов.

Не получено достоверных различий при сравнении по возрастным периодам между группами по частоте встречаемости медицинских факторов риска. Во всех возрастных периодах двух сравниваемых групп отмечена высокая частота встречаемости медицинских факторов. Она колебалась от 67,1 до 84,6%. Таким образом, большинство детей, заболевших туберкулезом, во всех возрастных периодах имели медицинские факторы риска возникновения заболевания.

Получено достоверное различие между группами по частоте встречаемости социальных факторов в самых младших и самых старших возрастных периодах: до 3-х лет (χ^2=19,283, ν=1, p=0,000), 3–6 лет (χ^2=12,995, ν=1, p=0,000), 12–15 лет (χ^2=8,545, ν=1, p=0,003), 15–19 лет (χ^2=6,432, ν=1, p=0,011). Таким образом, у детей младших и старших возрастных периодов при заболевании туберкулезом органов дыхания чаще, чем при заболевании туберкулезом других органов, отмечалось влияние социальных факторов.

Выводы

1. Туберкулез органов дыхания чаще всего выявляется у детей в возрасте 15–19 лет, туберкулез других органов — у детей в возрасте до 3-х лет.

2. Медицинские факторы играют одинаковую роль в возникновении туберкулеза органов дыхания и туберкулеза других органов у детей.

3. Эпидемические и социальные факторы чаще всего отмечаются при заболевании туберкулезом органов дыхания, чем при заболевании туберкулезом других органов. Данная закономерность выявлена у детей младших (до 3-х и 3–6 лет) и старших возрастных периодов (12–15 и 15–19 лет).

Литература

1. Всемирная организация здравоохранения. Центр СМИ. [Электронный ресурс]. – 2012. — Режим доступа : http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2012/tb_20120321/ru. — Дата доступа : 30.10.2012.

2. Risk for tuberculosis among children / Nakaoka H. [et al.] // Emerg. Infect. Dis. [serial on the Internet]. 2006 Sep [**date cited**]. [Электронный ресурс]. — 2012. — Режим доступа : http://dx.doi.org/10.3201/eid1209.051606/ — Дата доступа : 30.10.2012.

3. Крюкова, А.М. Факторы риска развития локальных форм туберкулеза у детей в крупном промышленном центре : автореф. дис. … канд. мед. наук : 14.00.26 / А.М. Крюкова ; Самар. гос. мед. ун-т. — М., 2008. — 18 с.

4. Куфакова, Г.А. Факторы риска развития заболевания туберкулезом у детей и подростков из социально-дезадаптированных групп населения / Г.А. Куфакова, Е.С. Овсянкина // Большой Целевой Журнал о туберкулезе. — 1998. — № 1. [Электронный ресурс]. — 2012. — Режим доступа : http://www.medi.ru/doc/95.htm. — Дата доступа : 30.10.2012.

Поступила 30.11.2012

RISK FACTORS OF TUBERCULOSIS IN CHILDREN

Gorbach L.A.

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

Summary. There were studied the personified epidemic, medical and social data of 1149 patients with tuberculosis. It was found that pulmonary tuberculosis reveals itself in children at the age of 15–19 more often, nonpulmonary tuberculosis — in children before the age of 3. It was shown that medical factors play an identical role in case of pulmonary or nonpulmonary tuberculosis in children.

Keywords: tuberculosis, children, risk.

ТУБЕРКУЛЕЗ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ ИЗ СЕМЕЙНЫХ КОНТАКТОВ И ЗДОРОВОГО ОКРУЖЕНИЯ

Горбач Л.А.,[1] Вильчук К.У.[1], Позднякова А.С.[2]

[1]Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»;
[2]Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Резюме. Изучено 497 случаев заболеваний туберкулезом органов дыхания среди детей из семейных контактов и из здорового окружения, зарегистрированных в Республике Беларусь за период 1999–2009 гг. Сопоставлена структура впервые заболевших детей по полу, возрасту, клиническим формам заболевания, наличию полостей распада, бактериовыделения, лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам. Определена значимость проведения профилактических осмотров на туберкулез методом рентгенологического обследования и методом туберкулинодиагности-

ки. Определена частота встречаемости медицинских и социальных факторов, способствующих возникновению заболевания туберкулезом.

Ключевые слова: туберкулез органов дыхания, дети, контакты.

Введение. Проблема заболеваемости туберкулезом детей из очагов туберкулезной инфекции является на современном этапе самой актуальной во фтизиопедиатрии. Это обусловлено тем, что среди контактных детей отмечается самая высокая инфицированность и заболеваемость туберкулезом [1, 2, 3]. Согласно нашим эпидемиологическим исследованиям, показатель заболеваемости туберкулезом у детей, проживающих в очагах туберкулезной инфекции, в 80 раз превышает показатель заболеваемости детско-подросткового населения республики. В динамике последних 5 лет снижение этого показателя не отмечается: 2007 г. — 304,4 на 100 тыс. человек, 2008 г. — 317,5, 2009 г. — 331,4, 2010 г. — 359,7, 2011 г. — 305,3. Показатель заболеваемости туберкулезом детей в возрасте от 0 до 15 лет, проживающих в очагах туберкулезной инфекции, в среднем за 5 лет (2007–2011 гг.) составил 149,5 на 100 тыс. человек. Этот же показатель среди подростков в возрасте 15–17 лет был еще выше — 1052,2 на 100 тыс. человек.

Аналогичная эпидемическая ситуация в очагах туберкулезной инфекции отмечается среди населения других стран СНГ. По данным российских авторов, заболеваемость туберкулезом детей в очагах туберкулезной инфекции составляет 600,0–700,0 на 100 тыс. человек. В настоящее время проводятся исследования по разработке новых высокоэффективных методов профилактики туберкулеза у данной категории населения [2, 3].

Целью данной работы стало изучение случаев заболеваний туберкулезом органов дыхания у детей из семейных контактов и из здорового окружения.

Материал и методы исследования. Объектом исследования были 497 пациентов с туберкулезом органов дыхания в возрасте до 19 лет, заболевших в период 1999–2009 гг. в Республике Беларусь. Исследование было проведено в двух группах. Первая группа включала 285 детей из семейных контактов с пациентами с туберкулезом, вторая — 212 детей из здорового окружения.

Для анализа случаев заболеваний была разработана специальная карта. Персонифицированная информация о каждом пациенте вносилась в карту, а затем в разработанную электронную базу данных. Обработка данных проводилась с использованием различных статистических методов: количественные признаки сравнивались с помощью вычисления критерия Стьюдента, качественные — построения таблиц сопряженности и вычисления критерия χ^2, z-критерия. Вычисляемые коэффициенты сопоставлялись с их критическим значением для 5% уровня значимости.

Результаты исследования и обсуждение. В группе детей с туберкулезом из семейных контактов было 127 мальчиков (44,6%) и 158 девочек (55,4%), в группе детей из здорового окружения — 109 мальчиков (51,4%) и 103 девочки (48,6%). Различия между группами не достоверны (χ^2=2,023, ν=1, p=0,155).

Средний возраст детей из семейных контактов составил 14,0±4,4 года и был достоверно меньше среднего возраста детей из здорового окружения — 14,9±3,4 года (t=–2,423, p=0,016). Это указывало на то, что дети из очагов тубер-

кулезной инфекции заболевают в более раннем возрасте, чем дети из здорового окружения в связи с более длительным периодом контакта с источником инфекции. Распределение детей по возрасту представлено на рисунке 1.

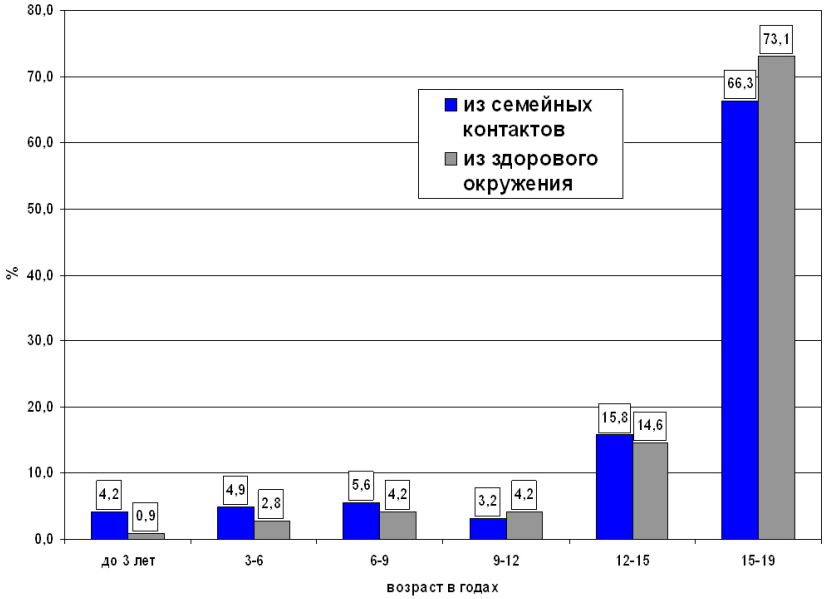


Рисунок 1 — Распределение детей с туберкулезом органов дыхания по возрасту

Как видно из представленного рисунка максимальное число заболевших туберкулезом детей было в возрасте 15–19 лет (66,3 и 73,1% из семейных контактов и здорового окружения соответственно), а также в возрасте 12–15 лет (15,8 и 14,6% соответственно). При сравнении двух групп по распределению детей в разных возрастных периодах статистически значимых различий не выявлено.

У большинства пациентов анализируемых групп туберкулез органов дыхания был выявлен с помощью профилактических осмотров: в группе детей из семейных контактов — 75,8% случаев (216 детей), в группе детей из здорового окружения — 61,3% (130 детей). Различие между группами достоверно: χ^2=11,358, ν=1, p=0,000. При этом на момент выявления заболевания пациенты не предъявляли никаких жалоб, а имеющиеся слабо выраженные клинические симптомы игнорировали. У 55 детей (19,3%) из семейных контактов и у 42 детей (19,8%) из здорового окружения туберкулез был выявлен с помощью туберкулинодиагностики. Различие между группами по данному признаку не достоверно. У 161 ребенка (56,5%) из семейных контактов и у 88 детей (41,5%) из здорового окружения туберкулез был выявлен с помощью рентгенологического обследования (профилактической флюорографии). Получено достоверное различие между двумя группами по данному показателю — χ^2=10,324, ν=1, p=0,001. Таким образом, проведение профилактических осмотров имело одинаково большое значение для выявления

туберкулеза у детей из семейных контактов и здорового окружения. Рентгенологическое обследование имело большую значимость в выявлении случаев туберкулеза у детей из семейных контактов. При этом диагностическая ценность туберкулинодиагностики была одинакова как для детей из семейных контактов, так и для детей из здорового окружения. Учитывая тот факт, что дети из семейных контактов находятся под диспансерным наблюдением у фтизиопедиатров, выявленная закономерность указывала на необходимость повышения эффективности проведения им туберкулинодиагностики путем расширения применяемых диагностических методик и, возможно, увеличения кратности обследования в показанных случаях.

У 69 детей (24,2%) из семейных контактов и у 82 детей (38,7%) из здорового окружения заболевание туберкулезом органов дыхания было выявлено при обращении за медицинской помощью. На момент выявления заболевания эти пациенты жаловались на кашель, одышку, боли в грудной клетке, снижение аппетита, слабость, потливость, повышенную утомляемость, снижение веса, субфебрильную температуру по вечерам. Достоверного различия по данному признаку между анализируемыми группами не выявлено.

Проанализированы структуры анализируемых групп пациентов по клиническим формам туберкулеза органов дыхания. Эти данные представлены на рисунке 2. Как видно из представленного рисунка, в клинической структуре преобладали вторичные формы туберкулеза — инфильтративная и очаговая. При сравнении структур двух групп с помощью вычисления критерия χ^2 достоверных различий не выявлено, за исключением частоты выявления случаев плеврита. Эта форма туберкулеза достоверно чаще встречалась в группе пациентов из здорового окружения (χ^2=7,201, ν=1, p=0,007). Среди детей из семейных контактов зарегистрировано 12 случаев плеврита (4,2%), а среди детей из здорового окружения — 23 случая (10,8%).

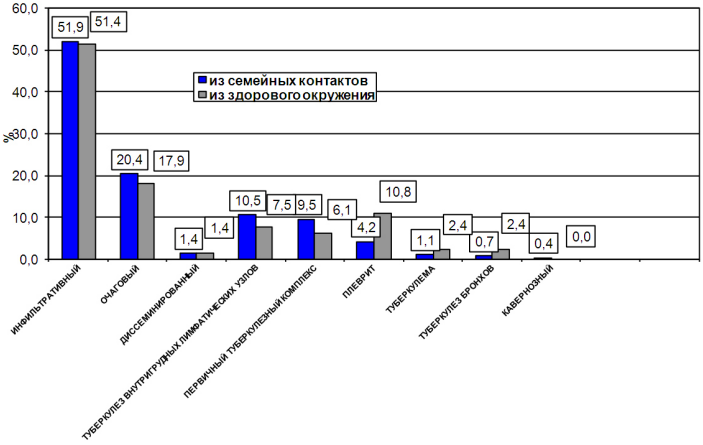


Рисунок 2 — Структура групп детей по клиническим формам туберкулеза органов дыхания

Осложненное течение туберкулеза органов дыхания было зарегистрировано у 12 детей (4,2%) из семейных контактов и у 10 детей (4,7%) из здорового окружения. Различия между группами по данному показателю не выявлены.

Проведено сравнение анализируемых групп по наличию полостей распада, бактериовыделения, лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам. Как показало наше исследование, достоверных различий между двумя группами по данным параметрам не выявлено. Полость распада была зарегистрирована у 52 детей (18,2%) из семейных контактов и у 40 детей (18,9%) из здорового окружения, бактериовыделение — у 84 детей (29,5%) из семейных контактов и у 52 детей (24,5%) из здорового окружения. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза отмечалась у 19 детей (6,7%) из семейных контактов и у 6 детей (2,8%) из здорового окружения.

Таким образом, несмотря на то, что дети из семейных контактов находились под непрерывным диспансерным наблюдением у фтизиопедиатров с кратностью обследования не менее 2 раз в год, клиническая структура выявляемого у них туберкулеза не отличалась от структуры заболеваний, выявляемых у детей из здорового окружения. Выявленная особенность указывала на неэффективность диспансерного наблюдения и профилактических мероприятий, проводимых детям из семейных контактов.

Проведено изучение частоты встречаемости медицинских факторов риска возникновения заболевания у детей двух групп. К медицинским факторам были отнесены заболевания и состояния, которые могли способствовать в дальнейшем возникновению туберкулеза органов дыхания: частые острые респираторные вирусные инфекции, детские инфекционные заболевания, хронические неспецифические заболевания легких, заболевания желудочно-кишечного тракта, сахарный диабет, неврологическая патология, длительный прием кортикостероидов, цитостатиков и т.п. Медицинские факторы наблюдались у 213 детей (74,7%) из семейных контактов и у 170 детей (80,2%) из здорового окружения. Различия между группами по данному признаку не достоверны.

Проведено сравнение двух групп по частоте встречаемости социальных факторов риска возникновения заболевания туберкулезом. К ним были отнесены следующие: наличие социально опасного положения несовершеннолетнего (в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 22 июля 2009 г. № 733); нуждаемость в государственной защите (в соответствии с постановлением Министерства образования Республики от 28 июля 2004 г. № 47); фактор миграции семьи; низкий уровень материального положения семьи; неблагополучные жилищно-бытовые условия; многодетная семья. Как показало наше исследование, социальные факторы присутствовали у 122 детей (42,8%) из семейных контактов и только у 53 детей (25%) из здорового окружения. При сравнении двух групп пациентов выявлено достоверное различие $z=4{,}014$, $p=0{,}000$. Следовательно, социальные факторы наиболее часто встречались у детей из семейных контактов, что согласуется с данными литературы [1]. Семьи пациентов с туберкулезом, где находились дети, как правило, имели социальную отягощенность.

Выводы

1. Проведение профилактических осмотров на туберкулез имело одинаково большое значение для выявления туберкулеза у детей из семейных контактов и здорового окружения. Рентгенологическое обследование имело большую значимость в выявлении случаев туберкулеза у детей из семейных контактов. При этом диагностическая ценность туберкулинодиагностики была одинакова как для детей из семейных контактов, так и для детей из здорового окружения.

2. В современных условиях отмечается необходимость повышения эффективности проведения туберкулинодиагностики детям из семейных контактов путем расширения применяемых диагностических методик и, возможно, увеличения кратности обследования в показанных случаях.

3. Клиническая структура туберкулеза, выявляемого у детей из семейных контактов и из здорового окружения, была одинакова, что указывало на неэффективность диспансерного наблюдения и проведения профилактических мероприятий, проводимых детям из семейных контактов.

4. У детей из семейных контактов наиболее часто встречаются социальные факторы риска возникновения заболевания, что диктует необходимость проведения социальных мероприятий в их семьях.

Литература

1. Крюкова, А.М. Факторы риска развития локальных форм туберкулеза у детей в крупном промышленном центре : автореф. дис. … канд. мед. наук : 14.00.26 / А.М. Крюкова ; Самар. гос. мед. ун-т». — М., 2008. — 18 с.

2. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children / G. Bjune [et al.]. — Genewa : WHO, 2006. — 49 p.

3. Corrigan, D.L. Tuberculosis in children / D.L. Corrigan, J.Y. Paton // Breathe. — 2007. — Vol. 3, № 4. — P. 351–363.

Поступила 12.11.2012

PULMONARY TUBERCULOSIS IN CHILDREN FROM FAMILY CONTACTS AND HEALTHY ENVIRONMENT

Gorbach L.A.[1], Vilchuk K.U.[1], Pozdnyakova A.S.[2]

[1]Republican Scientific Practical Centre «Mother and Child»,
[2]Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

Summary. The objective of this research was to study 497 cases of pulmonary tuberculosis among children of Belarus, registered in 1999–2009. The analyzed group included 285 children with pulmonary tuberculosis from family contacts and 212 children from the healthy environment at the age of 0–19. The structure of the group of patients was investigated (sex, age, forms of pulmonary tuberculosis). The importance of routine inspections on pulmonary tuberculosis in children was underlined.

Keywords: pulmonary tuberculosis, children, family contacts.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭСКУЗАНА И ПИРАЦЕТАМА ПРИ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

Горячко А.Н.[1], Дивакова Т.Н.[2], Бутыгина В.Л.[1], Уварова Е.В.[1]
[1]Белорусский государственный медицинский университет;
[2]Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

Резюме. Целью настоящего исследования явилась разработка научно обоснованных критериев диагностики и лечения мозговых нарушений на основе исследований мозговой гемодинамики у недоношенных новорожденных в неонатальном периоде.

Выявлено, что для коррекции гипоперфузии и сниженной скорости артериального притока крови в головной мозг у недоношенных младенцев нужно использовать пирацетам, а при нарушении церебральной гемодинамики нужен эскузан.

Ключевые слова: новорожденные, мозговая гемодинамика, реоэнцефалография, типы кровообращения.

Введение. Проблема неонатологии в современной педиатрии занимает ведущее место, несмотря на значительные успехи, достигнутые в технике реанимации и выхаживания новорожденных. Наблюдения за детьми, перенесшими гипоксию, свидетельствуют о том, что все еще большой удельный вес составляет процент отклонений в нервно-психическом развитии — от расстройства в поведении и трудностей при обучении до детских церебральных параличей, дефектов речи и слуха, нарушений интеллекта. Большую опасность представляет гипоксия для недоношенных и детей с низкой массой при рождении [1, 2].

Целью работы явилась разработка программы терапевтических мероприятий по ранней неврологической реабилитации недоношенных новорожденных детей с нарушением функции ЦНС на основании результатов их комплексного клинического и функционального обследования.

Материалы и методы. В исследуемую группу недоношенных новорожденных вошло 34 ребенка с перинатальной энцефалопатией (ПЭП) и сроком гестации от 37 до 35 недель, массой тела от 2000 до 2500 г. Контрольную группу недоношенных новорожденных составил 31 ребенок в сроке гестации от 37 до 35 недель или с массой тела от 2000 до 2500 г. У младенцев данной группы не было асфиксии при рождении. Неонатальный период у недоношенных новорожденных контрольной группы протекал без выраженных симптомов нарушения функции ЦНС. Легкая и быстро купировавшаяся неврологическая симптоматика у детей данной группы объяснялась незрелостью ЦНС.

Недоношенные новорожденные наблюдались и обследовались в течение всего неонатального периода на 5–7, 10–15 и 20–25 сутки жизни. Клиническое наблюдение за всеми новорожденными осуществлялось совместно неврологом и неонатологом.

Реоэнцефалография (РЭГ), являясь простым, общедоступным и неинвазивным методом исследования функционального состояния мозгового кро-

вообращения, позволила оценить кровоток у новорожденных до и после проводимого лечения [3].

Результаты и обсуждение. Выявлены три вида основных гемодинамических особенностей церебральной микроциркуляции у новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС: затруднение венозного оттока на фоне снижения тонуса венозных сосудов, уменьшение объема и скорости артериального притока крови к головному мозгу и сочетание затруднения венозного оттока со снижением артериального притока. Для коррекции гипоперфузии и сниженной скорости артериального притока крови в головной мозг у недоношенных младенцев, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию, применялся пирацетам по схеме: 10 внутривенных инъекций ежедневно в дозе 80–100 мг/кг массы тела, а затем — продолжение курса лечения этим препаратом энтерально в виде порошка в дозе 140–150 мг/кг массы тела до конца неонатального периода. Для проведения патогенетической терапии нарушения церебральной гемодинамики в виде затруднения венозного оттока использовался вазоактивный препарат эскузан, являющийся венотоником. Для лечения новорожденных применяли жидкую форму эскузана в дозе 2–3 капли на прием 2–3 раза в день в зависимости от массы тела. Длительность применения препарата составила 7–10 дней.

Данные реоэнцефалографического обследования новорожденных с перинатальным поражением ЦНС, получавших и не получавших в комплексной терапии пирацетам, в сравнении с условно здоровыми новорожденными соответствующей степени недоношенности представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Состояние мозговой гемодинамики у недоношенных новорожденных, получавших и не получавших пирацетам в комплексной терапии перинатальной энцефалопатии.

Показатель	Терапия с пирацетамом	Терапия без пирацетама	Контрольная группа	P
1	2	3	4	5
5–7 сутки жизни				
Лев. А, *Ом*	0,045±0,0078	0,057±0,0112	0,061±0,0082	
Лев.F, *Ом/с*	0,115±0,0141	0,141±0,0306	0,224±0,0371	2–4<0,05, 3–4<0,05
Лев. ДО, *%*	62,6±1,87	63,4±1,03	61,9±2,29	
Прав. А, *Ом*	0,050±0,0096	0,048±0,0041	0,054±0,0040	
Прав. F, *Ом/с*	0,118±0,0221	0,128±0,0146	0,190±0,0216	2–4<0,05, 3–4<0,05
Прав. ДО, *%*	64,0±2,93	64,3±1,21	58,8±1,47	2–4<0,05, 3–4<0,05
10–15 сутки жизни				
Лев. А, *Ом*	0,067±0,0097	0,052±0,0047	0,085±0,0102	3–4<0,02
Лев.F, *Ом/с*	0,239±0,0595	0,175±0,0225	0,297±0,0577	3–4<0,05
Лев. ДО, *%*	57,1±2,43	61,7±3,48	61,3±2,52	
Прав. А, *Ом*	0,073±0,0092	0,059±0,0050	0,095±0,0153	3–4<0,05
Прав. F, *Ом/с*	0,237±0,0418	0,180±0,0260	0,271±0,0447	
Прав. ДО, *%*	58,7±2,46	61,8±3,34	58,7±2,16	

продолжение табл. 1

1	2	3	4	5
20–25 сутки жизни				
Лев. А, *Ом*	0,094±0,0111	0,053±0,0098	0,091±0,0150	2–3<0,05, 3–4<0,05
Лев.F, *Ом/с*	0,256±0,0651	0,107±0,0195	0,197±0,0161	2–4<0,05, 3–4<0,01
Лев. ДО, *%*	58,9±3,57	61,8±3,07	61,5±4,51	
Прав. А, *Ом*	0,103±0,0131	0,052±0,0060	0,088±0,0144	2–4<0,05, 3–4<0,05
Прав. F, *м/с*	0,248±0,0331	0,117±0,0244	0,194±0,0060	2–4<0,05, 3–4<0,05
Прав. ДО, *%*	59,4±1,53	64,2±1,79	60,4±1,48	

Показатели РЭГ не имели существенных различий на 5–7 сутки жизни у детей обеих исследуемых групп и отличались от контроля достоверным снижением скорости объемного кровотока в обоих полушариях мозга и снижением диастолической активности миокарда. К 10–15 суткам жизни достоверное различие между показателями церебральной гемодинамики в группе детей с ПЭП, получавших пирацетам, и контрольной группе полностью исчезли, хотя сохранялась тенденция к снижению объема артериального притока крови в исследуемую область (показатель А) у младенцев, получавших лечение пирацетамом. Показатели, характеризующие интенсивность кровотока, на 10–15 сутки жизни были достоверно ниже у младенцев, не получавших лечение пирацетамом, чем в контрольной группе.

К концу неонатального периода нами выявлено достоверное повышение интенсивности кровоснабжения мозга у младенцев, получавших в составе комплексного лечения пирацетам, по сравнению с детьми, не получавшими этого препарата. К 20–25 суткам жизни показатели, характеризующие объем и скорость церебрального кровотока у детей, получивших курс лечения пирацетамом, не отличались от таковых у условно здоровых новорожденных, в то время как в группе, не получавшей пирацетама, они были достоверно ниже, чем в контрольной.

Изучение клинического состояния младенцев, получавших пирацетам в комплексной терапии ПЭП, выявило, что включение данного препарата положительно влияет на ход заболевания. В группе новорожденных, получавших пирацетам, не обнаружено детей без улучшения неврологического состояния к концу периода новорожденности. В то же время в группе младенцев, не получавших пирацетам к 25 суткам жизни, выявлено двое детей в тяжелом состоянии и без признаков улучшения неврологического статуса, что может быть расценено как угроза для последующего состояния здоровья этих младенцев с хронизацией процессов неврологического нарушения и возможной инвалидизацией в последующем. Улучшение неврологического состояния до удовлетворительного (полное купирование неврологической симптоматики) выявлено у 60% детей, получавших в составе комплексной терапии пирацетам. В группе младенцев, не получавших этот препарат, таких детей было в 2 раза меньше (30%).

Таким образом, применение пирацетама в комплексном лечении перинатальной энцефалопатии на протяжении неонатального периода у недоношенных новорожденных приводит к коррекции снижения церебральной перфузии по данным РЭГ и к улучшению клинических результатов терапии перинатального поражения ЦНС.

Однако применение пирацетама в комплексной терапии перинатальной гипоксической энцефалопатии как единственного патогенетического препарата оправдано только лишь при гемодинамической ситуации снижения объема и скорости артериального притока крови в мозг в чистом виде. При прочих нарушениях мозговой гемодинамики, выявленных нашими исследованиями, применения этого препарата недостаточно, так как, улучшая артериальную перфузию мозга, он не корригирует гипотонию венозных сосудов и, следовательно, не может скорригировать нарушение венозного оттока из полушарий мозга. Эффективная терапия нарушений церебральной гемодинамики в виде затруднения венозного оттока и сочетания затруднения венозного оттока с уменьшением артериального притока крови у новорожденных с перинатальной энцефалопатией требует применения препарата иной направленности вазоактивного действия. Для проведения патогенетической терапии нарушения церебральной гемодинамики в виде затруднения венозного оттока мы избрали вазоактивный препарат эскузан, являющийся венотоником. Эскузан содержит в своем составе экстракт семян конского каштана (активное вещество — эстин) и тиамина гидрохлорид (витамин B_1). Известно, что эстин уменьшает проницаемость капилляров, повышает тонус венозных сосудов, уменьшает воспалительные явления. Эстин противодействует развитию симптомов, связанных с отеком, вследствие снижения фильтрации жидкости через капилляры [4].

Для подтверждения необходимости включения эскузана в комплексное лечение новорожденных с перинатальной гипоксической энцефалопатией при гемодинамической картине сочетания артериальной гипоперфузии мозга с нарушением венозного оттока мы провели реоэнцефалографическое обследование 10 новорожденных с недоношенностью 1 степени, лечение которых было направлено только на увеличение объема и скорости артериального притока крови. Эти младенцы не получали терапию эскузаном. Данные о динамическом обследовании данной группы новорожденных в течение неонатального периода представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Показатели мозговой гемодинамики у недоношенных новорожденных с перинатальным нарушением функции ЦНС, получавших в комплексном лечении эскузан

	Исследуемая группа до начала лечения эскузаном	Контрольная группа	Исследуемая группа после окончания лечения эскузаном	Контрольная группа	P
1	2	3	4	5	6
Лев. В/А, %	47,11±10,403	69,40±6,094	64,80±11,978	68,64±6,457	
Лев. ВО, %	47,06±5,361	16,27±3,645	22,30±4,546	20,12±6,518	1–2,3<0,001

продолжение табл. 1

1	2	3	4	5	6
Лев. ВВ, *Ом*	0,011±0,0025	0,003±0,0017	0,003±0,0016	0,003±0,0009	1–2,3<0,05
Лев. А, *Ом*	0,061±0,0047	0,061±0,0082	0,065±0,0159	0,085±0,0162	
Лев. F, *Ом/с*	0,148±0,0240	0,224±0,0371	0,207±0,0475	0,297±0,0777	
Лев. ДО, *%*	64,2±2,83	61,9±2,29	55,4±2,56	61,3±2,52	
Пр. В/А, *%*	45,59±9,748	63,73±7,759	48,78±8,603	60,58±10,992	
Пр. ВО, *%*	48,11±7,621	12,06±4,437	24,29±3,167	18,21±6,338	1–2,3<0,001
Пр. ВВ, *Ом*	0,009±0,0018	0,004±0,0012	0,003±0,0013	0,003±0,0016	1–2,3<0,05
Пр. А, *Ом*	0,070±0,0123	0,054±0,0040	0,074±0,0092	0,095±0,0153	
Пр. F, *Ом/с*	0,148±0,0327	0,190±0,0216	0,234±0,0421	0,271±0,0447	
Пр. ДО, *%*	60,7±2,77	58,8±1,47	59,2±1,87	58,7±2,16	

Как было уже отмечено выше, при первом обследовании у новорожденных исследуемой группы были выявлены достоверное снижение скорости артериального притока крови (показатель F) и выраженная тенденция к снижению объема притока артериальной крови (показатель А). При этом у этих детей отмечались достоверное затруднение венозного оттока (показатель ВО) и тенденция к снижению тонуса венозных сосудов (показатель ВВ). В комплекс терапии младенцев исследуемой группы был включен пирацетам по описанной ранее схеме, но лечение эскузаном не проводилось, и как результат этого, к концу неонатального периода у этих детей сохранилось достоверное затруднение венозного оттока из полушарий мозга, тогда как снижение объема и скорости артериального притока крови полностью купировалось.

Применение эскузана при гемодинамической ситуации затруднения венозного оттока из головного мозга у новорожденных с перинатальным гипоксическим поражением ЦНС приводит к достаточно существенному улучшению неврологического статуса детей. На момент окончания периода новорожденности в группе младенцев, получавших в комплексной терапии препарат эскузан, не было детей в тяжелом состоянии, а удовлетворительное состояние было клинически зафиксировано у 60% младенцев. В то время как в группе, не получавшей терапии эскузаном, но имевшей реоэнцефалографические признаки затруднения венозного оттока, детей в удовлетворительном состоянии было почти в 2 раза меньше, а у 1 ребенка не было выявлено признаков положительной динамики в течение всего неонатального периода. У младенцев, не получавших терапию эскузаном, к концу первого месяца жизни чаще, чем в терапевтической группе диагностировались симптомы нарушения мышечного тонуса (гипотония, гипертонус, дистония, скованность), глазные симптомы (горизонтальный нистагм, симптом «заходящего солнца»), угнетение или оживление рефлексов, спонтанные рефлексы Моро и Бабинского, тремор конечностей.

Выводы

1. Выявлены три вида основных гемодинамических особенностей церебральной гемодинамики у новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС:

затруднение венозного оттока на фоне снижения тонуса венозных сосудов, уменьшение объема и скорости артериального притока крови к головному мозгу и сочетание затруднения венозного оттока со снижением артериального притока.

2. По данным мозговой реоплетизмографии установлено, что наилучший клинический эффект при коррекции гипоперфузии и сниженной скорости артериального притока крови в головной мозг у недоношенных младенцев, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию, является использование препарата пирацетама по схеме: 10 внутривенных инъекций ежедневно в дозе 80–100 мг/кг массы тела, а затем — продолжение курса лечения этим препаратом энтерально в виде порошка в дозе 140–150 мг/кг массы тела до конца неонатального периода.

3. Для проведения патогенетической терапии нарушения церебральной гемодинамики в виде затруднения венозного оттока эффективен вазоактивный препарат эскузан, являющийся венотоником. Для лечения новорожденных целесообразно применять жидкую форму эскузана в дозе 2–3 капли на прием 2–3 раза в день в зависимости от массы тела. Длительность применения препарата составляет 7–10 дней.

Литература

1. Володин, Н.Н. Перинатальная энцефалопатия и ее последствия — дискуссионные вопросы семиотики, ранней диагностики и терапии / Н.Н. Володин, М.И. Медведев, С.О. Рогаткин // Рос. педиатр. журн. — 2001. — № 1. — С. 4–8.

2. Шабалов, Н.П. Неонатология : учеб. пособие : в 2-х т. / Н.П. Шабалов. — 3-е изд., испр. и доп. — М. : МЕДпресс-информ, 2004. — Т. 1. — 608 с.

3. Корона (Компьютерная реоэнцефалография) / под ред. Л.А. Баранова [и др.]. — Минск : Арт-пресс, 1998. — 126 с.

4. Пайдо, М.В. Эффективность препарата эскузан при лечении цефалгий у детей / М.В. Пайдо, Н.К. Зенина, С.В. Ивлева // Педиатрия. — 2001. — № 3. — С. 82–83.

Поступила 08.11.2012

USE OF AESCUSAN AND PYRACETAM IN PREMATURE INFANTS WITH PERINATAL ENCEPHALOPATHIES

Harachka A.N.[1], Divakova T.N.[2], Butagina V.L.[1], Uvarova E.V.[1]

[1]Belarusian State Medical University;

[2]Republican Scientific Practical Centre «Mother and Child», Minsk, Belarus

Summary. The objective of this research is the development of scientifically-grounded diagnostics and treatments criteria of cerebral disorders on the basis of research of cerebral hemodynamics in premature newborns during neonatal period.

It was revealed that pyracetam should be used for hypoperfusion correction and to reduce the rate of blood arterial inflow into brain; aescusan should be used in case of cerebral hemodinamics desorders.

Keywords: newborns, cerebral hemodynamics, reoencephalography, types of circulatory.

РАННИЕ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ ПРОГНОЗА ДЕТСКОГО ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПАРАЛИЧА У ДЕТЕЙ С ПЕРИНАТАЛЬНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Девялтовская М.Г.

Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

Резюме. Проведено клинико-лабораторное обследование 28 детей с диагнозом «детский церебральный паралич» (ДЦП) и с формирующимся ДЦП (основная группа) и 19 детей с диагнозом «отсутствие ожидаемого нормального физиологического развития» (группа сравнения). У трехмесячных детей с детским церебральным параличом и формирующимся ДЦП относительно младенцев с отсутствием ожидаемого нормального физиологического развития и по сравнению с возрастной нормой наблюдается статистически значимое повышение концентрации антител к растворимому кальцийсвязывающему белку нервной ткани S100, глиофибриллярному кислому белку (GFAP), основному белку миелина (ОБМ). На фоне значительного повышения продукции аутоантител к нейроспецифическим белкам S100, GFAP и ОБМ не происходит компенсаторного увеличения концентрации аутоантител к фактору роста нервов (ФРН). Повышение уровня аутоантител к нейроспецифическим белкам S100, GFAP и ОБМ и относительно низкие уровни аутоантител к ФРН являются ранними клинико-лабораторными маркерами прогноза детского церебрального паралича у трехмесячных детей с перинатальным поражением центральной нервной системы.

Ключевые слова: аутоантитела, глиофибриллярный кислый белок, детский церебральный паралич, нейроспецифические белки, растворимый кальцийсвязывающий белок нервной ткани, основной белок миелина, отсутствие ожидаемого нормального физиологического развития, фактор роста нервов.

Введение. Важным стратегическим направлением развития современной медицины является определение ранних маркеров патологических процессов с целью разработки новых технологий ранней профилактики и терапии [1]. Одно из самых тяжелых инвалидизирующих заболеваний детского возраста — детский церебральный паралич (ДЦП). Несмотря на огромное количество исследований, посвященных проблеме детского церебрального паралича, на сегодняшний день в мировой медицинской практике отсутствует единый подход к вопросам этиологии, патогенеза, терапии ДЦП [2, 3, 4, 5]. Многие авторы придерживаются теории аутоиммунной природы названного заболевания [6, 7]. В ряде работ показано, что повышение в крови уровня аутоантител к нейроспецифическим белкам наблюдается на самых ранних этапах повреждения головного мозга, в том числе в случаях, когда при нейровизуализации структурные изменения головного мозга еще не обнаруживаются [6, 7].

Цель исследования: определить клинико-лабораторные маркеры прогноза детского церебрального паралича у детей раннего возраста.

Пациенты и методы исследования. Проведено клинико-лабораторное обследование 28 детей с диагнозом: «детский церебральный паралич» (ДЦП) (код G80 по МКБ) и с формирующимся ДЦП (основная группа) и 19 детей с диагнозом «отсутствие ожидаемого нормального физиологического развития» (код R62 по МКБ-10). Группу сравнения составили дети с неврологическими нарушениями легкой и умеренной степени выраженности.

Младенцы обследовались в возрасте 3 месяцев на базе ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», учреждений здравоохранения педиатрического профиля Республики Беларусь.

Проведено исследование содержания антител к следующим нейроспецифическим белкам: S100 — растворимый кальцийсвязывающий белок нервной ткани; GFAP — глиофибриллярный кислый белок; ОБМ — основной белок миелина; ФРН — фактор роста нервов.

Определение антител к белкам нервной ткани S100, GFAP, ОБМ и ФРН проводилось с использованием набора реагентов для полуколичественного определения антител к нейроантигенам в сыворотке крови «ИФА-НЕЙРО-АТ» [8]. Этот набор предназначен для полуколичественного определения содержания в сыворотке крови идиотипических антител (АТ1) к белкам нервной ткани S100, GFAP, ОБМ и ФРН и их функциональных противовесов — соответствующих антиидиотипических антител (АТ2) в диапазоне от 10 до 400 у.е. от значений контрольной сыворотки.

Границы физиологического (нормального) уровня определяемых АТ1 и АТ2 в усл. ед. для детей до 2 лет представлены в таблице 1. Соотношение АТ1/АТ2 для антител с направленностью к каждому из указанных выше белков в норме находится в диапазоне 0,8–1,2.

Таблица 1 — Физиологические уровни определяемых АТ1 и АТ2 в зависимости от возраста

Возраст	Нормальные уровни антител (усл.ед.)
До 2 мес.	55–105
3–6 мес.	70–135
7–11 мес.	80–145
1–2 года	105–155

Если относительные значения показателя иммунореактивности анализируемого образца сыворотки крови с любым из антигенов набора лежат в диапазоне значений, указанных в таблице 1, сыворотка крови не содержит повышенных или пониженных количеств определяемых АТ1 и АТ2. Если соотношения АТ1/АТ2 к антигенам S100, GFAP, ОБМ и ФРН находятся в диапазоне 0,8–1,2, предполагается, что идиотип-антиидиотипические соотношения сбалансированы. Если относительные значения показателя иммунореактивности анализируемого образца сыворотки крови с любым из компонентов набора выходят за пределы диапазонов, указанных в таблице 1, сыворотка крови содержит повышенное или пониженное количество определяемых АТ1 и/или АТ2. Если соотношение АТ1/АТ2 к антигенам S100, GFAP, ОБМ и ФРН выходят за пределы диапазона 0,8–1,2, идиотип-антиидиотипические соотношения разбалансированы.

Результаты обработаны параметрическими и непараметрическими методами вариационной статистики с применением пакета прикладной программы «Statistica 6.1». Для величин, имеющих нормальное распределение, рассчитывались средняя арифметическая (M), стандартное отклонение (SD). Для величин, имеющих распределение, отличное от нормального, рассчитывались медиана (Me) и интерквартильный размах (Q_{25}; Q_{75}). Для определения статистически значимых количественных различий между группами использовали критерий Стьюдента (t), Левена (F) или Манна — Уитни (U). Различия считались статистически значимыми при величине уровня значимости $p<0,05$.

Результаты и обсуждение. Результаты исследования содержания нейротропных аутоантител в сыворотке крови пациентов с ДЦП и формирующимся ДЦП (основная группа) и пациентов с отсутствием ожидаемого нормального физиологического развития (группа сравнения) в возрасте 3 месяцев представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Содержание нейротропных аутоантител (усл. ед). в сыворотке крови обследуемых детей в возрасте 3 месяцев (M±SD) или Me (Q_{25}; Q_{75})

Показатели	Группы и количество детей		U; t; F	p
	основная группа (n=28)	группа сравнения (n=19)		
S100 (АТ1)	114,45 (91,49; 156,30)**	67,29 (55,29; 78,99)**	U=95,0	p=0,000166
S100 (АТ2)	123,10 (98,24; 185,71)**	70,67 (59,90; 85,73)**	U=91,0	p=0,000117
S 100 К	1,11±0,21	1,12±0,19	F=0,14	p=0,71
GFAP (АТ1)	144,31 (107,17; 81,54)**	77,67 (66,42; 97,09)**	U=81,0	p=0,000048
GFAP (АТ2)	148,10 (103,01; 182,34)**	78,14 (65,11; 91,78)**	U=84,0	p=0,000063
GFAP К	1,02±0,15*	0,98±0,08*	F=7,16	p=0,01
ОБМ (АТ1)	139,55 (103,50; 222,82)**	72,55 (60,55; 93,41)**	U=75,50	p=0,000029
ОБМ (АТ2)	148,10 (103,01; 182,34)**	70,23(62,49;101,49)**	U=87,0	p=0,000082
ОБМ К	0,98±0,18	1,05±0,17	F=0,43	p=0,52
ФРН (АТ1)	124,21 (107,31; 183,70)**	78,46 (61,58; 85,44)**	U=72,5	p=0,000021
ФРН (АТ2)	114,23 (100,85; 161,58)**	67,06 (57,42; 84,07)**	U=77,0	p=0,000033
ФРН К	0,94±0,13*	0,96±0,20*	F=5,52	p=0,02

* Различия между группами достоверны при $p<0,05$.

** Различия между группами достоверны при $p<0,001$.

У пациентов с ДЦП и формирующимся ДЦП (основная группа) и пациентов с отсутствием ожидаемого нормального физиологического развития (группа сравнения) содержание идиотипических (АТ1) и антиидиотипических (АТ2) антител класса IgG к белкам S100 находилось в пределах физиологической нормы. Концентрация АТ1 и АТ2 к белкам S100 в крови у младенцев основной группы значительно превышала таковую у младенцев группы сравнения: U=95,0, p=0,000166; U=91,0, p=0,000117 соответственно. Уровни идиотипических и антиидиотипических аутоантител к глиофибриллярному кислому белку (GFAP) и основному белку миелина (ОБМ) у младенцев с ДЦП и формирующимся ДЦП существенно превышали физиологическую возрастную норму. У младенцев основной группы содержание АТ1 и АТ2 к GFAP в 1,9 раза превышало эти показатели у младенцев

группы сравнения. Соотношение АТ1/АТ2 для антител с направленностью к GFAP находилось в пределах нормы у пациентов обеих исследуемых групп. Наблюдалась статистически значимая разница между соотношениями АТ1/АТ2 к GFAP у пациентов основной группы и группы сравнения: F=7,16; p=0,01. Концентрация АТ1 и АТ2 к основному белку миелина у пациентов с ДЦП и формирующимся ДЦП значительно превышала таковую у пациентов с отсутствием ожидаемого нормального физиологического развития: U=75,50, p=0,000029 и U=87,0 p=0,000082 соответственно**.** Соотношение АТ1/АТ2 для антител с направленностью к ОБМ находилось в пределах нормы и не имело статистически значимых различий между показателями у младенцев основной группы и группы сравнения.

Повышение уровня аутоантител к нейроспецифическим белкам S100, GFAP и ОБМ у младенцев с детским церебральным параличом и формирующимся ДЦП относительно пациентов с отсутствием ожидаемого нормального физиологического развития объясняется повреждающим действием гипоксии на вещество мозга, стенки мозговых капилляров и гематоэнцефалический барьер. Прямое повреждающее действие гипоксии приводит к нейродеструктивным процессам в тканях мозга [9]. Результатом повышенной проницаемости стенок мозговых сосудов и гематоэнцефалического барьера является увеличение содержания GFAP и ОБМ в спинномозговой жидкости и крови [9]. Циркуляция нейроспецифических белков в крови вызывает выработку аутоантител к ним. При массивном поступлении нейроспецифических белков в кровь, вызванном поражением структур мозга, запускается патологический иммунный процесс избыточного образования аутоантител, который приобретает хронический характер [6]. Нарастание уровня аутоантител к глиофибриллярному кислому белку можно объяснить повышением активности астроцитов и формированием участков глиоза в веществе мозга. В работах А.Б. Полетаева (2007) показано, что повышение уровня аутоантител фиксируется задолго до того, как при помощи нейровизуализирующих методов будет выявлен уже сформировавшийся глиоз. Определение уровня аутоантител позволяет выявить изменения в веществе мозга на самых ранних этапах патологического процесса.

Нашими исследованиями выявлено, что у трехмесячных детей с детским церебральным параличом и формирующимся ДЦП наблюдается статистически значимое повышение концентрации антител к белкам S100, GFAP и ОБМ.

Проведен анализ содержания аутоантител к фактору роста нервов. Установлено, что содержание идиотипических и антиидиотипических аутоантител к ФРН в крови пациентов основной группы и группы сравнения находилось в диапазоне возрастной нормы. У младенцев с ДЦП и формирующимся ДЦП не обнаружено значимого повышения аутоантител к ФРН. Это свидетельствует о дисбалансе компенсаторно-приспособительных реакций у младенцев с ДЦП и отсутствии реакции нейротрофического фактора на деструкцию нервной ткани [6, 10].

Заключение. У трехмесячных детей с детским церебральным параличом и формирующимся ДЦП относительно младенцев с отсутствием ожидаемого нормального физиологического развития и по сравнению с возрастной нормой наблюдается статистически значимое повышение концентрации антител к белкам S100,

GFAP и ОБМ. На фоне значительного повышения продукции аутоантител к нейроспецифическим белкам S100, GFAP и ОБМ не происходит компенсаторного увеличения концентрации аутоантител к ФРН, что свидетельствует о недостаточности компенсаторно-приспособительных реакций у детей с ДЦП и формирующимся ДЦП и приводит к хронизации деструктивного процесса в тканях мозга. Повышение уровня аутоантител к нейроспецифическим белкам S100, GFAP и ОБМ и относительно низкие уровни аутоантител к ФРН являются ранними клинико-лабораторными маркерами прогноза детского церебрального паралича у трехмесячных детей с перинатальным поражением центральной нервной системы.

Литература

1. Девялтовская, М.Г. Применение нейровизуализирующих методов в ранней диагностике детского церебрального паралича / М.Г. Девялтовская // Мед. журн. — 2012. — № 3. — С. 42–44.

2. Семенов, А.С. Иммунопатологические и патобиохимические аспекты патогенеза перинатального поражения мозга / А.С. Семенов, А.В. Скальный. — СПб. : Наука, 2009. — 367 с.

3. Myth: cerebral palsy cannot be predicted by neonatal brain imaging / L.S. Vries [et al.] // Semin. Fetal Neonatal Med. — 2011. — Vol. 16, № 5. — P. 279–287.

4. Mayrer, U. Etiologies of cerebral palsy and classical treatment possibilities / U. Mayrer // Wien. Med. Wochensch. — 2002. — 152, № 1. — 14–18.

5. Msall, M.E. Neuroimaging and cerebral palsy in children / M.E. Msall, C. Limperopoulos, J.J. Park // Minerva Pediatr. — 2009. — Vol. 61, № 4. — P. 415–424.

6. Полетаев, А.Б. Клиническая и лабораторная иммунология / А.Б. Полетаев. — М. : МИА, 2007. — 180 с.

7. Мордовина, Т.Г. Особенности показателей иммунитета у детей первых двух лет жизни с неврологической патологией вследствие перинатальной гипоксии-ишемии : дис. … канд. мед. наук : 14.00.09 / Т.Г. Мордовина. — Минск, 2009. — 95 л.

8. Инструкция по применению набора реагентов для полуколичественного определения идиотипических и антиидиотипических антител к нейроантигенам в сыворотке крови (ИФА-НЕЙРО-АТ) / сост. С.Г. Морозов, Б.Б. Гнеденко. — М., 2004. — 10 с.

9. Дидманидзе, Т.Д. Динамика показателей нейроспецифиической енолазы и миелиносновного белка у детей с перинатальными поражениями ЦНС : автореф. дис. … канд. мед. наук : 14.00.09 / Т.Д. Дидманидзе ; Науч. центр здоровья детей РАМН. — М., 2003. — 20 с.

10. Системные и регионарные нейроиммуннные процессы при очаговых поражениях ЦНС / Н.И. Лисяный [и др.] // Физиология человека. — 2000. — Т. 26, № 1. — С. 92–99.

Поступила 12.11.2012

EARLY BLOOD TESTS MARKERS OF PREDICTION OF CEREBRAL PALSY IN CHILDREN WITH PERINATAL LESIONS OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM

Devyaltovskaya M.G.

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

Summary. There were studied 28 children diagnosed with Cerebral Palsy (CP) and the emerging CP (study group) and 19 children with a diagnosis of lack of

expected normal physiological development (control group). Significant increase in the production of autoantibodies to neurospecific proteins S100, GFPA and MBP is not a compensatory increase in the concentration of antibodies to nerve growth factor (NGF). Increased levels of autoantibodies to neurospecific proteins S100, GFPA and MBP and relatively low levels of antibodies against NGF are early clinical and laboratory markers of prognosis of cerebral palsy in children.

Keywords: autoantibodies, gliofibrillis acidic protein, cerebral palsy, neurospecific proteins, soluble calcium binding protein of the nervous tissue, myelin basic protein, the lack of expected normal physiological development, nerve growth factor.

ВЛИЯНИЕ СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА РАЗВИТИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ПОДРОСТКОВ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

Емельянова Н.А., Кривошеева Ж.И., Бородина Г.Л., Кривонос П.С., Морозкина Н.С.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Резюме. Проведено изучение влияния различных социальных факторов риска на клиническое течение туберкулеза органов дыхания у 60 подростков, заболевших туберкулезом органов дыхания в период 2009–2011 гг. Выявлено негативное влияние социальных, медико-биологических факторов на течение туберкулеза органов дыхания у подростков.

Ключевые слова: туберкулез органов дыхания у подростков, социальные и медико-биологические факторы туберкулеза.

Введение. Изменению эпидемической ситуации по туберкулезу способствуют негативные социально-экономические изменения, происходящие в обществе [1, 2, 3]. Социальная характеристика заболевших детей и подростков отражает эти тенденции, проявившиеся в обществе в целом [3, 4]. К основным факторам риска инфицирования и заболевания туберкулезом подростков относятся: социальные (социально-дезадаптированные, малообеспеченные, многодетные семьи), эпидемиологические (контакт с пациентами с туберкулезом), медико-биологические (наличие сопутствующих заболеваний, низкий уровень иммунизации, высокий уровень инфицированности, плохое качество химиопрофилактики), генеалогические (наличие полигенных заболеваний у родителей: алкоголизм, психические заболевания, язвенная болезнь, сахарный диабет).

Большинство заболевших туберкулезом детей и подростков проживают в семьях с явными признаками дезадаптации (семьи безработных, алкоголиков, малоимущих, неполные и многодетные семьи). Изучение эпидемической ситуации по туберкулезу в социально дезадаптированных группах населения свидетельствует об имеющемся значительном неучтенном и неконтролируемом «резервуаре» туберкулезной инфекции.

Наблюдается увеличение числа заболевших детей из семейных контактов, особенно в неизвестных очагах туберкулезной инфекции [5, 6]. Установлено, что контакт с пациентами с туберкулезом дети и подростки из социально дезадаптированных семей имели в 69% случаев [7]. В то же время отмечается, что распространенные и осложненные формы специфического процесса выявляются чаще всего у детей и подростов с явным неблагополучным социальным анамнезом [7, 8]. Элементы социальной дезадаптации, физиологические и психологические особенности подросткового возраста являются основными причинами, способствующими развитию у них туберкулеза [1, 4, 6].

Целью работы явилось изучение влияния различных социальных факторов риска на клиническое течение туберкулеза органов дыхания у подростков.

По литературным данным, показатели инфицированности и заболеваемости подростков из социально дезадаптированных семей в 2–5 раз выше средних. [1]. Благодаря хорошо организованным и эффективным противотуберкулезным мероприятиям в Республике Беларусь на протяжении многих лет наблюдается стабильный уровень заболеваемости подростков туберкулезом органов дыхания, и даже появилась тенденция к некоторому снижению (15,6 на 100 000 населения в 2000 г. и 11,4 — в 2011 г.) (рисунок 1.).

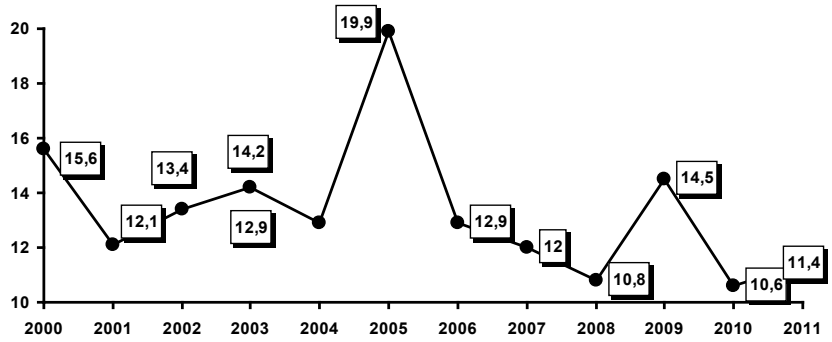


Рисунок 1 — Заболеваемость туберкулезом органов дыхания подростков в 2000–2011 гг.

Под нашим наблюдением находилось 60 подростков, проходивших лечение в детско-подростковом отделении ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии» в 2009–2011 гг. по поводу впервые выявленного туберкулеза органов дыхания. Туберкулез органов дыхания выявлен при профосмотрах у 35 подростков (70%), при обращении в учреждения здравоохранения — у 17 (16,7%), по виражу туберкулиновой пробы — у 8 подростков (13,3%). Контакт с пациентами с туберкулезом имели 32 подростка (54%), вместе с тем только половина из них состояла на диспансерном учете, и только 8 человек получали профилактическое лечение. Необходимо отметить, что из всех подростков, находившихся в контакте с пациентами с туберкулезом, 18 (66,6%) проживали в социально неблагополучных семьях.

Изучение возрастно-полового состава и социального статуса подростков показало, что подавляющее большинство являлось городскими жителями (78%), девушек было несколько больше чем юношей (в среднем 65%) (таблица 1). Более трети всех подростков проживали в социально-дезадаптированных, неполных семьях, в детских домах, домах-интернатах по причине отсутствия родителей, или лишения родительских прав последних.

Таблица 1 — Возрастно-половой состав подростков с туберкулезом за 2009–2011 гг.

Год	Всего	Пол				Место жительства			
		девушки		юноши		город		село	
		кол-во	%	кол-во	%	кол-во	%	кол-во	%
2009	14	10	71,0	4	29,0	10	71,0	4	29,0
2010	27	18	66,6	9	33,4	22	82,0	5	18,5
2011	19	11	57,9	8	43,0	15	80,0	4	21,1
ИТОГО	60	39	65,0	21	35,0	47	78,0	13	21,6

Изучение факторов риска развития туберкулеза органов дыхания у подростков показало, что наиболее значимыми оказались: малообеспеченность семей и наличие контакта с пациентами с туберкулезом. Более 75% подростков анализируемой группы имели несколько факторов риска развития туберкулеза (рисунок 2).

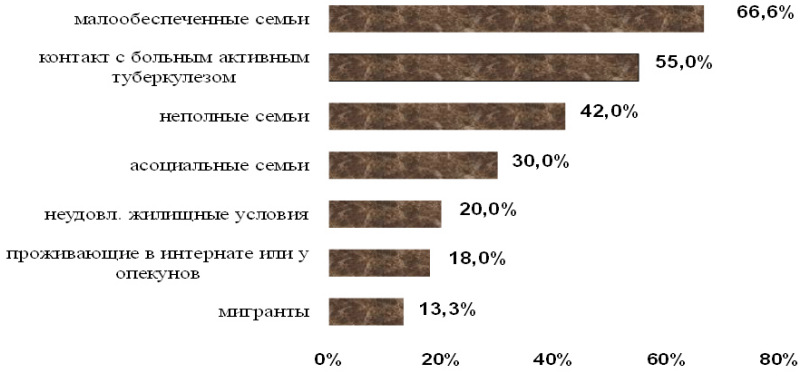


Рисунок 2 — Основные факторы риска развития туберкулеза органов дыхания у подростков

Нами установлено, что рубчики после вакцинации БЦЖ имели 44 подростка (73,3%), а после ревакцинации — 16 (26,6%), следовательно, полноценная специфическая профилактика проведена у незначительного числа подростков. Отсутствие полноценной специфической профилактики влияет на уровни инфицированности и заболеваемости туберкулезом подростков.

Начало клинических проявлений болезни совпало с «виражом» туберкулиновых реакций у 15 человек, а у остальных подростков туберкулезный процесс возникал в более отдаленные сроки после инфицирования.

Особенностью клинических проявлений туберкулеза органов дыхания у подростков является скудность клинической картины. Интоксикационный синдром отмечен у 53% больных (32 человека), а бронхолегочный (кашель, незначительная одышка) встречался у трети подростков, причем большинство из них — это подростки из неблагополучных семей. При изучении состояния периферической крови нами отмечен умеренный лейкоцитоз и лимфопения у 25% пациентов. Исследование сыворотки крови выявило снижение альбуминов и нарастание α_2- и у-глобулиновой фракции белков у 21% пациентов.

Наиболее часто встречаемой клинической формой туберкулеза органов дыхания у подростков была инфильтративная (49 человек или 82,0%) и очаговая (8 человек или 13,3%). Первичный туберкулезный комплекс, туберкулез внутригрудных лимфатических узлов и диссеминированный туберкулез легких встречались в единичных случаях. Нами отмечено, что большинство подростков, имеющих осложненное течение туберкулеза легких, проживали в социально неблагополучных семьях.

Распространенный двухсторонний туберкулезный процесс отмечен у 41 подростка (68,3%), фаза распада выявлена у 26 человек (43,3%), причем половина из них — подростки из социально-дезадаптированных семей. Бактериовыделение выявлено у половины подростков (31 человек), причем лекарственная устойчивость отмечалась более чем у одной трети бактериовыделителей и носила полирезистентный характер (устойчивость к 2 препаратам и более) (таблица 2).

Таблица 2 — Характеристика туберкулезного процесса у подростков

Год	Всего	Характеристика процесса							
		МБТ+		лекарственная устойчивость		наличие распада		распространенность процесса*	
		кол-во	%	кол-во	%	кол-во	%	кол-во	%
2009	14	9	64,0	1	7,1	3	21,4	8	57,1
2010	27	12	44,4	5	18,5	10	37,0	19	68,1
2011	19	10	52,5	3	15,7	10	52,5	14	73,4
Итого	60	31	52,0	9	15,0	23	38,3	41	68,3

* Процесс более чем в 2 сегментах.

Нами проведен анализ эффективности стационарного лечения обследованных подростков с туберкулезом органов дыхания. В качестве критериев эффективности учитывались: снижение проявлений интоксикации, прекращение бактериовыделения, закрытие полостей распада. Отмечено, что у всех наблюдаемых подростков симптомы интоксикации значительно уменьшились через 1–2 месяца, у 28 человек (46,6%) бактериовыделение прекратилось на 2–3 месяце. Закрытие полостей распада на 5-м месяце лечения произошло у 19 подростков (31,6%), а полости распада у 4 человек (6,6%) сохранялись дольше этого срока. Прекращение бактериовыделения в более поздние сроки и закрытие полостей распада отмечалось у детей из социально-дезадаптированных семей и находившихся в контакте с пациентами с туберкулезом.

Заключение. Таким образом, у подростков из различных социальных семей чаще встречается распространенный туберкулез легких с бактериовыделением и лекарственной устойчивостью.

Прекращение бактериовыделения и закрытие полостей распада в более поздние сроки наступает у подростков из неблагополучных, малоимущих семей.

На возникновение и характер клинических проявлений туберкулезного процесса у подростков значительное влияние оказывают социальные факторы риска, а также отсутствие полноценной специфической защиты организма подростков.

Литература

1. Губкина, М.Ф. Основные факторы риска развития туберкулеза у детей и подростков / М.Ф. Губкина, Е.С. Овсянкина // Пробл. туберкулеза и болезней легких. — 2005. — № 1. — С. 10–13.

2. Современные тенденции эпидемиологии туберкулеза в Западной Сибири / В.А. Краснов [и др.] // 3-й съезд науч.-мед. ассоциации фтизиатров : сб.-резюме. — Екатеринбург, 1997. — С. 16–17.

3. Сафарян, М.Д. Клинико-эпидемиологическая характеристика туберкулеза у детей и подростков в Армении / М.Д. Сафарян, Е.П. Стамболцян, А.П. Геворкян // Пробл. туберкулеза и болезней легких. — 2005. — № 2. — С. 7–9.

4. Туберкулез у детей и подростков : учеб. пособие / В.А. Аксенова [и др.] ; под ред. В.А. Аксеновой. — М. : Гэотар-Медиа, 2007. — 272 с.

5. Факторы риска инфицирования и заболевания туберкулезом подростков в зависимости от степени эпидемической опасности туберкулезного очага / И.А. Сиренко [и др.] // Пробл. туберкулеза. — 2004. — № 1. — С. 8–11.

6. Челнокова, О.Г. Проблемы выявления туберкулеза у детей и подростков, контактирующих с больными туберкулезом / О.Г. Челнокова, Б.С. Кибрик // Пробл. туберкулеза и болезней легких. — 2010. — № 1. — С. 31–34.

7. Мотанова, Л.Н. Особенности клинического течения туберкулеза у детей и подростков из социально-дезадаптированных семей / Л.Н. Мотанова, Н.Ю. Русских // Пробл. туберкулеза и болезней легких. — 2011. — № 1. — С. 16–21.

8. Шилова, М.В. Влияние экзогенной инфекции на инфицированность туберкулезом детей и подростков / М.В. Шилова, А.А. Миляев // Пробл. туберкулеза. — 2003. — № 1. — С. 7–11.

Поступила 13.11.2012

SOCIAL-ECONOMIC RISK FACTORS OF LUNG TUBERCULOSIS IN TEENAGERS IN MODERN CONDITIONS

N. Emeljanova, Zh. Kryvasheyeva, H. Baradzina, P. Krivanos, N. Morozkina

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Summary. There were analyzed 60 cases of lung tuberculosis in teenagers. Social and medical risk factors have negative impact on the rates and clinical course of tuberculosis in teenagers.

Keywords: lung tuberculosis in teenagers, social, medical and biological risk factors.

СОСТОЯНИЕ КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ С СОМАТОФОРМНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Зубовская Е.Т., Гущинская М.К., Девялтовская М.Г., Митрошенко И.В., Пашкевич Л.Н., Мартинкевич Л.А., Бобович А.А.

Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

Резюме. Изучены особенности клеточного и гуморального иммунитета у 101 девочки-подростка с соматоформной дисфункцией вегетативной нервной системы в возрасте 12–18 лет. Проанализированы маркеры основных позитивных субпопуляций лимфоцитов: CD3, CD4, CD8, CD19, CD56, иммунорегуляторный индекс (ИРИ), количество основных классов иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG.

Выявлен дисбаланс показателей клеточного иммунитета, проявляющийся изменением субпопуляционного состава иммунокомпетентных клеток. У 18,87% подростков ИРИ был снижен, у 14,85% — повышен. Анализ периферической крови показал достоверное снижение относительного количества лимфоцитов и увеличение количества эритроцитов. Моноцитоз наблюдался у 7,92% подростков. Базофильные клетки (1–2%) встречались у 13,86% девочек. У подростков были выявлены антитела к экстрагенитальной хламидийной (21,6%) и герпесвирусной (64,4%) инфекциям.

Исследование клеточного и гуморального иммунитета позволяет судить о течении защитных процессов, протекающих в организме девочек-подростков с соматоформной дисфункцией вегетативной нервной системы.

Ключевые слова: дети, девочки-подростки, клеточный иммунитет, гуморальный иммунитет.

Введение. Процесс развития иммунного ответа организма на проникновение инфекции или какие-либо другие воздействия сопровождается значительными изменениями субпопуляционного состава иммунокомпетентных клеток [1, 2, 3, 4]. Неблагоприятные факторы внешней среды могут изменять субпопуляционный состав лимфоцитов у детей. Это относится как к изменению абсолютного количества иммунокомпетентных клеток, так и их субпопуляций, что способствует появлению на клеточной поверхности определенных функциональных молекул. Под воздействием различных агентов клетки приспосабливаются и отвечают на изменение экспрессии тех или иных мембранных и внутриклеточных маркеров. Не менее важным является формирование активного гуморального иммунитета и иммунологической памяти [5, 6].

Изменения клеточного и гуморального иммунитета у детей являются важным диагностическим признаком иммунодефицитных состояний, а также используются в оценке течения и прогноза хронических инфекций, воспалительных процессов, онкологических и аутоиммунных заболеваний [7, 8].

Цель исследования: выявить особенности иммунного статуса у девочек-подростков с соматоформной дисфункцией вегетативной нервной системы на основе изучения параметров клеточного и гуморального иммунитета.

Материал и методы исследования. Под наблюдением находилась 101 девочка подросткового возраста (средний возраст девочек составил 14,41±1,59 года) с соматоформной дисфункцией вегетативной нервной системы (основная группа) и 48 девочек такого же возраста, составивших группу сравнения.

Исследования включали клинические (анамнез, клиническое обследование ребенка согласно протоколу), лабораторные и инструментальные методы. Всем подросткам проводилось исследование общего анализа крови на автоматическом гематологическом анализаторе «Serono 9000». Биохимическое исследование крови, включающее определение основных классов иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG), проводилось на автоматическом анализаторе «ХИТАЧИ 912».

Изучение Т- и В-клеточного звеньев иммунитета включало определение маркеров основных субпопуляций лимфоцитов: CD3, CD4, CD8, CD19, CD56 и проводилось на современном проточном цитометре «Cytomics FC 500» с программным обеспечением CXP (Beckman Coulter) с использованием моноклональных антител. Рассчитывали иммунорегуляторный индекс как отношение CD4/CD8.

Диагностика хламидийной и герпесвирусной инфекций проводилась методом ИФА на иммуноферментном анализаторе «ТЕКАН».

Инструментально исследование включало реоэнцефалографию (РЭГ), кардиоинтервалографию (КИГ), ЭКГ, УЗИ сердца.

Статистическую обработку полученных результатов проводили методами вариационной статистики на персональном компьютере с использованием программы Statsoft Statistica 6,0.

Результаты и обсуждение. У девочек-подростков основной группы, имеющих признаки вегетативной дистонии, ваготонический тип выявлен у 29,2%, симпатикотонический — у 12,8% и смешанный — у 58% подростков. При проведении индивидуального анализа установлено, что хронические очаги инфекции (хронический тонзиллит, хронический фарингит, хронический синусит, кариес) имели 41% девочек. Наличие сопутствующих заболеваний (хронический гастродуоденит, хронический бронхит, дискинезия желчевыводящих путей, хронический пиелонефрит, нефроптоз, киста яичника) отмечалось у 38% подростков. Носовыми кровотечениями страдали 5,3% детей.

У родителей подростков основной группы встречались артериальная гипертензия, заболевания желудочно-кишечного тракта, бронхо-легочная патология, варикозная болезнь и др.

Спектр клинических проявлений у подростков с соматоформной дисфункцией вегетативной нервной системы весьма широк. Все (100%) девочки основной группы предъявляли жалобы на головные боли по типу мигрени, нередко с обморочными состояниями, головокружения (51%), кардиалгии и сердцебиение (36%), повышенную раздражительность (34%), нарушениея сна (28%) и др.

Результаты исследования общего анализа крови, клеточного и гуморального иммунитета представлены в таблице.

Таблица — Показатели периферической крови, клеточного и гуморального иммунитета у девочек-подростков с соматоформной дисфункцией вегетативной нервной системы и в группе здоровых

Показатели	Основная группа	Контрольная группа
RBC,10^{12}/л	4,86±0,044	4,71±0,043
HGB, г/л	135,4±1,455	136,36±1,223
WBC, 10^9/л	6,68±1,168	6,97±0,27
EOS, %	2,6±0,192	2,65±0,348
PAL, %	4,34±0,289	3,43±0,42
SEG,%	51,58±1,238	51,54±1,37
LYMPH, %	35,26±1,119*	37,195±1,49
MONO,%	6,2±0,344	5,19±0,427
SOE, мм/ч	10,0±0,77	7,82±0,78
PLT, 10^9/л	285,0±7,597**	259,0±7,46
CD3+%	72,45±0,86	71,58±1,48
CD3+ 10^9/л	1,62±0,0554	1,66±0,184
CD4+%	43,52±0,965*	38,61±0,223
CD4+ 10^9/л	0,997±0,096*	0,737±0,093
CD8+%	25,65±0,653	27,08±1,02
CD8+ 10^9/л	0,559±0,051	0,475±0,058
CD4+/CD8+	1,94±0,15	1,60±0,119
CD19+%	14,6±0,55	13,59±0,75
CD19+10^9/л	0,45±0,056*	0,308±0,032
CD56+%	8,055±0,472	9,67±1,044
CD56+10^9/л	0,379±0,007**	0,22±0,033
IgA, г/л	2,06±0,0,172*	1,599±0,098
IgM, г/л	1,48±0,107	1,455±0,087
IgG, г/л	12,09±0,293*	10,807±0,438

* Достоверность различий между группами $p<0,05$.

** Достоверность различий между группами $p<0,01$.

Картина периферической крови у обследованных девочек основной группы отличалась достоверным снижением относительного количества лимфоцитов и увеличением количества тромбоцитов. Количество лейкоцитов менее $4,0\times10^9$/л обнаружено у 3 (2,9%) девочек, а более 10×10^9/л — у 5 (4,9%). СОЭ была повышена до 18–32 мм/ч у 13 (12,8%) подростков.

Моноциты/макрофаги являются ведущими клетками иммунной системы, основная их функция состоит в эндоцитозе, переработке антигенов и предоставлении их Т-хелперам для запуска иммунного ответа [3]. Индивидуальный анализ гемограмм показал, что у 7,92% подростков с вегето-сосудистыми дистониями выявлен моноцитоз до 15% клеток. Базофильные клетки (1–2%) встречались у 13,86% подростков основной группы.

Анализ Т-клеточного звена иммунитета у подростков основной группы показал достоверное повышение как относительного, так и абсолютного количества Т-хелперов лимфоцитов. Известно, что Т-лимфоциты, несущие маркер CD4+, контролируют множество функций В-клеток, в том числе способствуют осуществлению иммунного ответа и индуцируют его. При исследовании гумо-

рального звена иммунитета у девочек основной группы выявлено достоверное повышение уровня IgA и IgG. Только в одном случае наблюдалось небольшое снижение уровня IgA и IgG.

Развитие и протекание иммунопатологических процессов сопровождается изменением в популяции В-клеток, вызывая эффективный иммунный ответ. Т-лимфоциты, несущие маркер CD19+, участвуют в регулировании и развитии В-лимфоцитов, их активации и дифференцировке. Анализ показал, что у подростков основной группы имеется достоверное повышение абсолютного количества CD19+-клеток. CD56+ экспрессируются на субпопуляции лимфоцитов, обладающих активностью натуральных киллеров, способных запускать цитотоксические реакции. У девочек-подростков основной группы выявлено достоверное повышение абсолютного количества CD56+-клеток.

Установлено, что при нарушении Т-клеточного звена иммунной системы наблюдается снижение резистентности организма к инфекциям, которые могут не проявляться клиническими симптомами. Наиболее активное воздействие на иммунную систему оказывает вирусная инфекция. Ее проявления часто ассоциированы с иммуносупрессией. У 21,6% девочек основной группы выявлены антитела к экстрагенитальной хламидийной инфекции и у 64,6% — антитела к герпесвирусной инфекции. Трудно сказать, является ли нарушение иммунного ответа причиной или результатом персистенции вируса [9, 10]. Снижение реакций клеточного иммунитета при вирусных инфекциях может быть причиной рецидивов бактериальных инфекций. У подростков основной группы повышенный титр антистрептолизина-О в пределах от 200 до 1000 МЕ/мл встречался у 36,3%.

С учетом абсолютного и относительного числа разных субпопуляций лимфоцитов можно ориентировочно судить о Т-клеточном иммунитете. Иммунорегуляторный индекс у подростков основной группы при общей среднестатистической его оценке не отличался от такового у здоровых девочек. Однако индивидуальный анализ показал, что у 18,87% подростков с вегетативными дистониями он был снижен, у 14,85% — повышен.

По результатам реоэнцефалограмм признаки дистонии сосудов головного мозга имели 80% обследованных. Данное исследование указывает на значимость сосудистых изменений в генезе вегетативных расстройств. При инструментальном исследовании сердечно-сосудистой системы (ЭКГ и УЗИ сердца) чаще отмечалось изменение фазы реполяризации желудочков в виде снижения амплитуды зубца Т в стандартных отведениях (10% подростков) и выявлялись различные варианты малых сердечных аномалий (32% девочек).

Заключение. 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 то же 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. Гипергаммаглобулинемия в результате повышенного синтеза ан-

тител IgA и IgG характерна для хронических инфекций. У девочек-подростков с соматоформной дисфункцией вегетативной нервной системы имелись хламидийная и герпесвирусная инфекции, а также хронические очаги инфекций (тонзиллит, фарингит, синусит и др.) и хронические болезни органов пищеварения, почек, желчевыводящих путей. 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.

Литература

1. Диагностика нарушений иммунной системы : метод. рекомендации / сост. Д.К. Новиков. — Минск ; Витебск, 1999. — 11 с.

2. Кровь и инфекции / Г.И. Козинец [и др.]. — М. : Триада-фарм., 2001. — 450 с.

3. Никулин, Б.А. Оценка и коррекция иммунного статуса : рук. для врачей / Б.А. Никулин. — М. : Гэотар-Медиа, 2007. — 376 с.

4. Злотникова, М.В. Анализ изменений субпопуляционного состава лимфоцитов у больных с рецидивирующей герпетической иняекцией / М.В. Злотникова // Обеспечение доступности современных клинических лабораторных исследований: аналитические возможности, клинические потребности, организационно-экономические условия : материалы науч.-прак. конф. [опубл. в журн.] Клинич. лаб. диагностика. — 2011. — № 10. — С. 6–7.

5. Хайдуков, С.В. Расширение возможностей метода проточной цитометрии для клинико-иммунологической практики / С.В. Хайдуков, А.В. Зурочка // Мед. иммунология. — 2008. — № 10. — С. 5–13.

6. Chatila, T.A. Role of regulatori T cells in human disease / T.A. Chatila // J. Allergy Clin. Immuol. — 2005. — Vol. 116, № 5. — С. 949–959.

7. Особенности клеточного иммунитета и элементного статуса у новорожденных с задержкой внутриутробного роста / М.Г. Девялтовская [и др.] // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. — Минск, 2011. — С. 229–235.

8. Луговская, С.А. Гематологические анализаторы. Интерпретация анализа крови : метод. рекомендации / С.А. Луговская, М.Е. Почтарь, В.В. Долгов. — М. : Триада-М, 2007. — 112 с.

9. Александровский, А.В. Роль изменений клеточного и гуморального звеньев иммунитета в развитии герпесвирусной инфекции / А.В. Александровский, И.И. Кудашов // Здоровый новорожденный: перинатальные проблемы и прогнозирование : материалы Респ. науч.-практ. конф. — Екатеринбург, 2000. — С. 100–102.

10. Нохрина, С.Н. Особенности иммунного статуса у детей Северного региона / С.Н. Нохрина, Т.В. Налетова // Лаборатория. — 2012. — № 2. — С. 15.

Поступила 08.11.2012

STATE OF HUMORAL AND CELLULAR IMMUNITY IN ADOLESCENTS WITH SOMATOFORM AUTONOMIC DYSFUNCTION

Zubovskaya E.T., Guschinskaya M.K., Devyaltovskaya M.G., Mitroshenko I.V., Paszkiewicz L.N., Martinkevicz L.A. Bobovicz A.A.

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

Summary. The features of cellular and humoral immunity in 101 adolescents with somatoform autonomic dysfunction at the age og 12-18 were studied. There were

analyzed the markers of major lymphocyte subsets CD3, CD4, CD8, CD19, CD56, immunoregulatory index (IRI), the number of major classes of immunoglobulins – IgA, IgM, IgG.

There was revealed an imbalance of cellular immunity, reflecting the changing of subpopulation of immune cells. In 18.8% of adolescents the IRI was reduced to 14.85%. After the analysis of peripheral blood there was revealed the reduction of the relative number of lymphocytes and the increase of platelets, basohgilia was found in 13.86% of girls.

Alsohad antibodies to extragenital chlamydial infection were found in 21.6% of girls, herpes infection – in 64.4% of children.

Keywords: children, adolescents, cellular immunity, humoral immunity.

ЧАСТОТА ПРИМЕНЕНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ У НЕДОНОШЕННЫХ МЛАДЕНЦЕВ С НЕОНАТАЛЬНЫМИ ЖЕЛТУХАМИ

Капура Н.Г., Гнедько Т.В., Дивакова Т.Н

Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

Резюме. Проведен анализ частоты и длительности использования антибактериальных препаратов у 59 недоношенных младенцев с неонатальными желтухами. Отмечена высокая частота использования цефалоспоринов III–IV поколения в комплексном лечении основного заболевания у младенцев как с патологическими, так и с физиологическими уровнями билирубина. Цефтриаксон, конкурирующий с билирубином за связь с альбумином, использовался у каждого шестого ребенка в группе с полицитемией (16,7%), у каждого четвертого — с холестазом (25%) и у каждого третьего — с физиологическими показателями (40%). Однако средняя продолжительность использования одного курса цефтриаксона не имела достоверных различий в сравниваемых группах.

Ключевые слова: неонатальные желтухи, недоношенные, антибактериальные препараты.

Введение. В настоящее время проблема желтухи приобретает актуальность в связи с увеличением показателей заболеваемости желтухами среди новорожденных [1].

Наибольшую опасность представляют желтухи у недоношенных, так как билирубинсвязывающая способность плазмы значительно ниже при гипоальбуминемии, гипоксемии, ацидозе, гипотермии и при наличии инфекций, а у недоношенных детей она особенно низка [2, 3].

Опасность повреждения центральной нервной системы в виде билирубиновой интоксикации (ядерной желтухи) появляется при уровне непрямого билирубина у доношенного ребенка более 300–340 мкмоль/л, у недоношенных — более 170–204 мкмоль/л [4].

Известно, что некоторые цефалоспорины, особенно III и IV поколения, с осторожностью следует назначать новорожденным с гипербилирубинемией. Так, цефтриаксон хорошо связывается с белками плазмы крови и вытесняет из связи с ними билирубин. В то же время в высоких дозах цефтриаксон вызывает холестаз и псевдохолелитиаз [5].

Цель исследования: определить частоту и длительность использования антибактериальных препаратов (АБП) различных фармакологических групп у недоношенных с неонатальными желтухами.

Материалы и методы исследования. Проведен анализ медицинских карт стационарного пациента (форма №033/у-07) 59 недоношенных младенцев с неонатальными желтухами, находившихся на лечении и выхаживании в отделении для недоношенных новорожденных Республиканского научно-практического центра «Мать и дитя».

Новорожденные с неонатальными желтухами были разделены на 3 группы согласно критериям включения в группы новорожденных с физиологическими и патологическими уровнями билирубинемии.

Первую группу составили 18 недоношенных детей с неонатальной желтухой, обусловленной полицитемией.

Вторую группу составили 16 недоношенных младенцев с неонатальной желтухой, обусловленной холестазом.

Третью — контрольную группу — составили 25 недоношенных младенцев с физиологической билирубинемией.

Проведен анализ структуры заболеваний в обследованных группах, времени появления и длительности неонатальной желтухи, частоты и продолжительности использования антибактериальных препаратов различных фармакологических групп.

Статистическая обработка данных проводилась методом вариационной статистики при помощи программного обеспечения Windows, Excel. Оценка статистической достоверности различий средних величин определялась по критерию Стъюдента. Для определения статистически значимых качественных различий применялся критерий χ^2 или точный критерий Фишера. Различия считались статистически значимыми при значении уровня различий сравниваемых величин $p<0,05$.

Результаты исследования и обсуждение. Дети исследуемых групп с неонатальной желтухой были сопоставимы по гестационному возрасту, который у младенцев первой группы составлял 34,2±8,7 недели, второй группы —34,4±9,30 и контрольной группы — 33,6±7,30 недели. Масса тела у младенцев первой группы составляла 1892,8±337,1 г, второй — 1943,8±358,9 г и контрольной группы — 1887,4±455,2 г и не имела достоверных различий.

Основным диагнозом в группе 1 в большинстве случаев была внутриутробная инфекция без дополнительного уточнения (ВУИ БДУ) — 44,4% и врожденная пневмония —16,7%. Неонатальная желтуха в большинстве случаев регистрировалась сопутствующим заболеванием или осложнением основного (77,7%). Основным диагнозом она отмечалась у каждого четвертого ребенка (22,2%).

Появление желтухи у младенцев этой группы определялось с 4 суток (3,7±1,1 суток), а исчезновение — на 15,2±2,9 суток. Длительность желтухи составляла 11,5±1,7 суток.

Учитывая основной диагноз, все недоношенные дети 1-й группы получали антибактериальную терапию.

Частота применения антибактериальных препаратов (АБП) у детей первой группы представлена в таблице 1.

Таблица 1 — Частота и длительность применения АБП различных фармакологических групп у младенцев с полицитемией

АБП	Название	Частота использования, абс, (%).	Длительность использования, сутки	Продолжительность курса, сутки
Защищенные пенициллины	Амоксиклав, Ампициллин-сульбактам	8 (44,4%) 2 (11,1%)	62 7	7,7 3,5
Цефалоспорины I поколения	Цефазолин	2 (11,1%)	14	7,0
Цефалоспорины II поколения	Цефуроксим	9 (50%)	85	9,4
Цефалоспорины III поколения	Цефтриаксон, Цефоперазон/ Сульбактам	3 (16,7%) 1 (5,6%)	29 10	9,7 10
Цефалоспорины IV поколения	Цефепим	3 (16,7%)	35	11,7
Аминогликозиды III поколения	Амикацин	10 (55,5%)	68	6,8
Гликопептиды	Ванкомицин	3 (16,7%)	31	10,3
Макролиды	Азитромицин	4 (22,2%)	20	5,0
Карбапенемы	Меропенем	6 (33,3%)	53	8,8
Нитроимодозолы	Метронидазол	7 (38,9%)	58	8,3

Анализ показал, что стартовая антибактериальная терапия была проведена 2 препаратами в 66,7% случаев и в 7 случаях — одним препаратом (38,9%). В большинстве случаев отмечена комбинация амоксиклав + метронидазол или амикацин (22,2%), реже — цефуроксим + амикацин (11,1%). В виде монотерапии назначались амоксиклав, амписульбин и цефазолин (38,8%). В лечении недоношенных наиболее часто использовались следующие комбинации АБП: цефуроксим + амикацин (27,8%) и цефуроксим + метронидазол (11,1%), реже использовались комбинации: амоксиклав + амикацин (16,7%). Комбинации цефтриаксона с амикацином и цефтриаксона с метронидазолом использовались в 2 случаях (11,1%). Цефалоспорины III–IV поколения использовались у каждого третьего младенца (38,9%), а цефтриаксон — у каждого шестого (16,7%).

Таким образом, в качестве стартовой терапии у детей первой группы наиболее часто использовались защищенные пенициллины (44,4%) как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами. В ходе лечения наиболее

часто использовались цефалоспорины II поколения (50%) и аминогликозиды — 55,5%. В каждом третьем случае назначались карбапенемы (33,3%) и почти в каждом втором случае метронидазол (38,9%). Цефалоспорины III и IV поколения использовались в лечении у каждого третьего ребенка (38,9%), а цефтриаксон — у каждого шестого (16,7%). Нежелательными комбинациями антибактериальных препаратов для новорожденных являются сочетание цефтриаксона с амикацином и метронидазолом, выявленное в единичных случаях, так как цефтриаксон, связываясь с белками плазмы крови, вытесняет их из связи с билирубином.

У младенцев 2 группы основным диагнозом была ВУИ БДУ (75%) и в каждом четвертом случае — врожденная пневмония (25%). Неонатальная желтуха отмечена у всех младенцев этой группы, но в большинстве случаев в виде осложнений или сопутствующего диагноза (87,5%).

Появление желтухи у младенцев 2 группы отмечалось по средним данным на 4 сутки (3,5±1,30 суток), а исчезновение — на 13,3±3,20 суток. Продолжительность желтухи в этой группе составила 9,7±1,90 суток.

Частота и длительность применения АБП у младенцев 2 группы представлена в таблице 2.

Таблица 2 — Частота и длительность применения АБП различных фармакологических групп у младенцев с холестазом

АБП	Название	Частота использования, абс, сутки	Длительность использования, сутки	Средняя продолжительность курса, сутки
Защищенные пенициллины	Амоксиклав Ампициллин-сульбактам	7(43,7%) 1 (6,3%)	49 4	7,0 4,0
Цефалоспорины I поколения	цефазолин	1(6,3%)	4	4,0
Цефалоспорины II поколения	Цефуроксим	5(31,3%)	41	8,2
Цефалоспорины III поколения	Цефтриаксон, Цефоперазон/ Сульбактам	4 (25,0%) 1 (6,3%)	34 14	8,5 14
Цефалоспорины IV поколения	Цефепим	2 (12,5%)	16	8,0
Аминогликозиды III поколения	Амикацин	10 (62,5%)	69	6,9
Гликопептиды	ванкомицин	3 (18,7%)	26	8,7
Макролиды	Азитромицин	6 (37,5%)	33	5,5
Карбапенемы	Меропенем	6 (37,5%)	62	10,3
Нитроимидозолы	Метронидазол	5 (31,3%)	34	6,8

У младенцев второй группы в качестве стартовой терапии наиболее часто использовались комбинации АБП: амоксиклав + амикацин, цефуроксим + амикацин (43,7%). В виде монотерапии (50%) назначался амоксиклав, метронидазол и цефтриаксон.

В лечении наиболее часто использовались аминогликозиды — 43,7%, реже макролиды и карбапенемы (37,5%), а у каждого 3-го ребенка в лечении использовались цефалоспорины II поколения и метронидазол (31,3%). Наиболее часто использовались комбинации: цефтриаксон + метронидазол, амикацин + цефуроксим и меронем + метронидазол. Цефалоспорины III и IV поколения использовались в лечении у каждого второго ребенка (43,7%), а цефтриаксон — у каждого четвертого (25%).

У недоношенных младенцев с физиологической гипербилирубинемией основным диагнозом почти в каждом третьем случае была ВУИ (36%) и врожденная пневмония — в каждом четвертом случае (25%). Неонатальная желтуха была диагностирована у всех новорожденных в пределах физиологической, при этом в 92% случаев она была в качестве сопутствующего диагноза и в 2 — основным диагнозом (8%).

Появление желтухи у младенцев контрольной группы отмечалось по средним данным на 4 сутки (3,5±0,80 суток), а исчезновение на 12,1±3,10 суток. Продолжительность желтухи в этой группе составила 8,6±2,30 суток (таблица 3).

Таблица 3 — Частота и длительность применения АБП различных фармакологических групп у младенцев с физиологической билирубинемией

АБП	Название	Частота использования, абс, сутки	Длительность использования, сутки	Средняя продолжительность курса, сутки
Защищенные пенициллины	Амоксиклав Ампициллин-сульбактам	10 (40,0%) 1 (4%)	72 5	7,2 5
Цефалоспорины I поколения	Цефазолин	1(4,0%)	3	3,0
Цефалоспорины II поколения	Цефуроксим	9(36%)	85	9,4
Цефалоспорины III поколения	Цефтриаксон Цефоперазон/ Сульбактам	10 (40%) 2(8%)	90 20	9,0 10
Цефалоспорины IV поколения	Цефепим	6 (24,0%)	43	7,12
Аминогликозиды III поколения	Амикацин	17 (68,0%)	126	7,4
Гликопептиды	Ванкомицин	2 (8,0%)	18	9,0
Макролиды	Азитромицин	9 (36,0%)	52	5,8
Карбапенемы	Меропенем	4 (16%)	42	10,5
Нитроимидозолы	метронидазол	7 (28%)	49	7,0

В качестве стартовой терапии у новорожденных контрольной группы наиболее часто использовались комбинации АБП: амоксиклав + амикацин или метронидазол (24%), реже цефуроксим + амикацин (16%). В виде монотерапии использовался амоксиклав и цефуроксим (28%).

В лечении младенцев этой группы наиболее часто использовались аминогликозиды (68%) и в одной трети случаев цефалоспорины II поколения (36%).

У каждого третьего ребенка использовался азитромицин (36%) и метронидазол (28%). В процессе лечения новорожденных в контрольной группе наиболее часто использовались комбинации препаратов: цефуроксим с амикацином или метронидазолом и цефтриаксон с метронидазолом. Цефтриаксон использовался у каждого третьего ребенка (40%), а цефалоспорины IV поколения — у каждого четвертого (24%).

Таким образом, анализ использования АБП у младенцев с неонатальными желтухами показал, что цефалоспорины IV поколения использовались в 1-й группе у каждого шестого младенца (16,7%), во второй группе — у каждого восьмого (12,5%), а в контрольной группе — у каждого четвертого (24%).

Цефтриаксон использовался в 1 группе у каждого шестого ребенка (16,7%), во второй — у каждого четвертого (25%), а в контрольной группе — у каждого третьего (40%). Средняя продолжительность применения цефтриаксона в сравниваемых группах составляла соответственно 9,7, 8,5 и 9,0 суток и не имела достоверных различий в сравниваемых группах (χ^2=0,1; p>0,05).

Начало появления желтухи определялось по средним данным на 4-е сутки жизни. Наибольшая продолжительность желтухи отмечена в 1-й группе (11,5±1,7 суток), наименьшая — в контрольной группе (8,6±2,3 суток), однако средняя продолжительность желтухи не имела достоверных различий в сравниваемых группах.

Выводы

1. Отмечена высокая частота использования цефалоспоринов III–IV поколения в комплексном лечении основного заболевания у младенцев как с патологическим, так и с физиологическим уровнем билирубина.

2. Цефалоспорины IV поколения использовались у каждого шестого младенца с полицитемией (16,7%), у каждого восьмого — с холестазом (12,5%) и у каждого четвертого — с физиологической билирубинемией (24%).

3. Цефтриаксон, конкурирующий с билирубином за связь с альбумином, использовался в контрольной группе у каждого третьего ребенка (40%), в группе с холестазом — у каждого четвертого (25%), с полицитемией — у каждого шестого (16,7%).

4. Средняя продолжительность неонатальных желтух в сравниваемых группах не имела достоверных различий.

Литература

1. Гнедько, Т.В. Заболеваемость неонатальными желтухами, особенности клинического течения, диагностики и лечения у новорожденных / Т.В. Гнедько // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. тр. и материалов науч.-практ. конф. — Минск, 2008. — С. 201–207.

2. Анастасевич, Л.А. Желтухи у новорожденных / Л.А. Анастасевич, Л.В. Симонова // Леч. врач. — 2006. — № 10. — С. 66–71.

3. Unconjugated and conjugated bilirubin pigments during perinatol development. V. Effect of phototherapy on serum conjugated bilurubin in hyperbilirubinemic neonates / M. Kaplan [et al.] // Biol. Neonate. — 1998. — Vol. 73, № 3. — P. 155–160.

4. Дементьева, Г.М. Профилактика нарушений адаптации и болезней новорожденных : лекция для врачей / Г.М. Дементьева, Ю.Е. Вельтищев ; Моск. НИИ педиатрии и детской хирургии. — М., 2003. — 75 с.

5. Рациональная фармакотерапия в акушерстве, гинекологии и неонатологии : рук. для практ. врачей / В.И. Сервов [и др.] ; под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих. — М. : Гэотар-Медиа, 2010. — Т. 1. — Акушерство. Неонатология. — 784 с.

Поступила 08.11.2012

THE FREQUENCY OF ANTIBACTERIAL AGENTS USAGE IN PREMATURE INFANTS WITH NEONATAL JAUNDICE

Kapura N.G, Gnedko T.V., Divakova T.N.

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

Summary. There was done the analysis of the frequency and duration of antibacterial drugs in 59 premature infants with neonatal jaundice. We note the high frequency of use of III - IV generation cephalosporins in complex treatment of the underlined disease in infants with both pathological and the physiological levels of bilirubin. Ceftriaxone was used in every sixth child in the group with polycythemia (16,7%), one in four - with cholestasis (25%) and one in three - with physiological measures (40%). However, the average duration of ceftriaxone course had no significant differences in the two groups.

Keywords: neonatal jaundice, premature, antibacterial drugs.

ВЛИЯНИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ПОСЛЕДЕ НА ТЕЧЕНИЕ РАННЕГО НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА АДАПТАЦИИ НОВОРОЖДЕННЫХ

Крастелёва И.М., Шишко Г.А., Михалевич С.И., Марковская Т.В., Андреева Н.Л., Недень Л.Ч.

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Резюме. Изучено влияние воспалительных явлений в последе на течение раннего неонатального периода у новорожденных. Установлено, что при рождении доношенного ребенка воспалительные изменения в последе не являются значимым фактором, предопределяющим рождение в асфиксии, однако отмечается тесная корреляционная связь между характером воспалительных изменений в последе и тяжестью асфиксии при рождении недоношенных детей.

Ключевые слова: доношенные и недоношенные новорожденные, послед, воспалительные изменения в последе, асфиксия.

Введение. Внутриутробные инфекции и перинатальная гипоксия превалируют в структуре заболеваемости и смертности новорожденных. Необходимо отметить, что внутриутробные инфекции и гипоксия могут способствовать

развитию патологических изменений центральной нервной системы, органов зрения, слуха, бронхолегочной дисплазии, приводя к развитию ранней инвалидизации. Внутриутробная инфекция в первые дни жизни, особенно у недоношенных детей может иметь нечеткую клиническую симптоматику, а также неспецифические изменения лабораторных показателей.

Сложность пренатальной диагностики приводит во многих случаях к несвоевременному назначению профилактических и лечебных мероприятий, что, в свою очередь, может обусловить невынашивание беременности, преждевременное течение родов, осложненное течение раннего постнатального периода адаптации новорожденных.

Несомненен факт, что одной из наиболее частых причин преждевременных родов является внутриутробная инфекция [1]. При внутриутробном инфицировании в ранние сроки беременности даже при выраженной вирулентности возбудителя инфекционное заболевание плода, как правило, не наблюдается. Вследствие вовлечения в тяжелый воспалительный процесс всех компонентов плаценты наступает гибель плода на фоне плацентарной недостаточности [2, 3].

Инфицирование в более поздние сроки беременности сопровождается развитием хронической фетоплацентарной недостаточности, которая при неблагоприятной акушерской ситуации может способствовать гипоксии плода и другим осложнениям беременности [3].

Одним из методов прогнозирования патологических состояний новорожденных является исследование последов. Работы последних лет показали значимость изменений в последе для формирования патологии плода и новорожденного.

Однако однозначных оценок в интерпретации этих изменений применительно к клинике нет, что связано с разрозненностью морфологических и микробиологических исследований [4, 5 ,6].

Гистологическое исследование последа считается «золотым стандартом» диагностики внутриутробных инфекций (ВУИ). Выявление патологических изменений в различных отделах последа может указать не только на наличие и характер инфекции, но и на пути инфицирования плода и новорожденного [7].

Цель исследования: выявить влияние воспалительных изменений в последе на течение раннего неонатального периода адаптации новорожденных.

Материал и методы. Проведено сопоставление гистологического исследования плацент при рождении 140 новорожденных в группах с наличием или отсутствием у них асфиксии в родах в зависимости от гестационного возраста. Оценивалась частота и тяжесть асфиксии новорожденных и ее связь с воспалительными изменениями в плаценте. Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи пакета статистического анализа STATISTICA 7.0 (StatSoft).

Результаты и обсуждение. При рождении недоношенных детей в асфиксии тяжелой степени воспалительные изменения в последах отмечены в 100,0% случаев, причем в 85,7% случаев они носили характер деструктивного воспаления.

При рождении недоношенных детей в асфиксии умеренной степени воспалительный процесс (серозного и гнойного характера) в плаценте выявлен

в 60,0% случаев, морфологические изменения, приводящие к гипоксическим проявлениям у плода, имелись в 25,7% случаев, морфологических отклонений в плаценте не отмечено в 14,29% случаев.

При рождении недоношенных детей без асфиксии преобладающими изменениями в последах были явления серозного воспаления в 54,5% случаев. Отмечена тесная корреляционная связь между частотой воспалительных изменений в последе и тяжестью асфиксии при рождении недоношенных новорожденных (χ^2=4,47; P=0,0226), что указывает на значительную роль воспалительных изменений в плаценте, способствующих снижению адаптационных возможностей плода и приводящих к рождению недоношенного ребенка в состоянии асфиксии.

В группе доношенных детей корреляции между воспалительными изменениями в последах и тяжестью асфиксии при рождении не выявлено. Воспалительные изменения в плаценте имели место у 39,7% доношенных детей, родившихся без асфиксии.

В подгруппе доношенных детей, родившихся в состоянии умеренной асфиксии, частота воспалительных изменений в последах составила 44,3%.

У доношенных детей, родившихся в состоянии тяжелой асфиксии, воспалительные изменения серозного характера установлены в 20,0% случаев, в остальных 80,0% случаев имели место изменения в плаценте гипоксического характера без воспалительных явлений (рисунок 1).

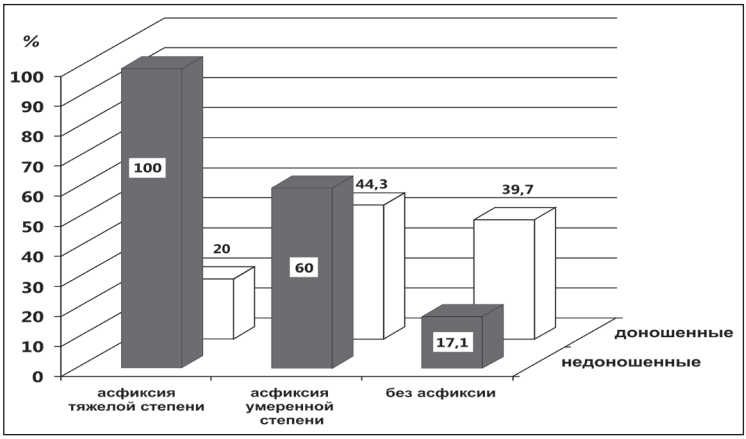


Рисунок 1 — Частота (%) воспалительных изменений в плаценте в зависимости от тяжести асфиксии при рождении детей различного гестационного возраста

Мы сопоставили частоту и характер морфологических изменений в последе новорожденных детей разного гестационного возраста.

Воспалительные процессы в последе чаще наблюдаются у недоношенных детей: серозное воспаление у них встречается в 1,4 раза, а гнойное — в 2,4 раза чаще, чем у доношенных новорожденных (рисунок 2). Это подтверждает значимость воспаления как одной из наиболее частых причин преждевременных родов.

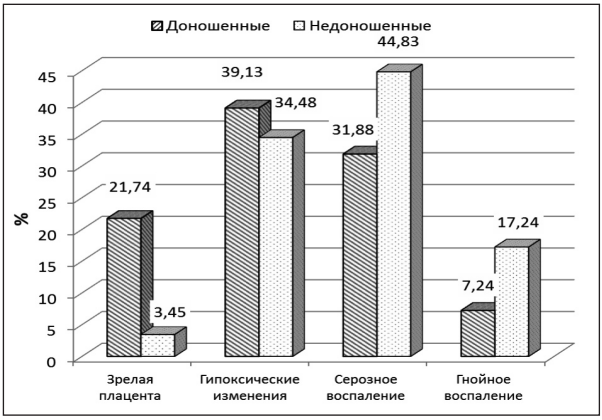


Рисунок 2 — Частота воспалительных изменений в плаценте в зависимости от тяжести асфиксии у детей различного гестационного возраста

Во всей группе доношенных (87 новорожденных) в последах с одинаковой частотой (по 34 случая) выявлялись признаки воспаления, а также изменения, свидетельствующие о гипоксии плода (по 39,1% соответственно). Среди воспалительных изменений в данной группе (34 случая) преобладало серозное воспаление — 32,2%), гнойное и гнойно-некротическое воспаление наблюдалось в 6,9% случаев. В 21,7% случаев значимые морфологические изменения в последе отсутствовали.

Заключение. Таким образом, внутриутробное воспаление плаценты значительно снижает адаптационные возможности плода и новорожденного и способствует рождению недоношенного ребенка в состоянии асфиксии.

Воспалительные изменения в последе при рождении в срок по сравнению с преждевременными родами не являются значимым фактором, предопределяющим рождение в состоянии асфиксии, однако отмечается тесная корреляционная связь между характером воспалительных изменений в последе и тяжестью асфиксии при рождении недоношенных детей.

Литература

1. Сидорова, И.С. Клинико-диагностические аспекты фетоплацентарной недостаточности / И.С. Сидорова, И.О. Макаров. — М. : МИА, 2005. — 296 с.

2. Евсеенко, Д.А. Морфологические изменения в плаценте при осложненном течении беременности и состояние здоровья новорожденных / Д.А. Евсеенко, Н.И. Цирельников // Педиатрия. — 2000. — № 3. — С. 11–13.

3. Особенности перинатального периода при внутриутробном инфицировании / В.Б. Цхай [и др.] // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. — 2002. — № 6. — С. 14–17.

4. Цинзерлинг, А.В. Патологическая анатомия / А.В. Цинзерлинг, В.А. Цинзерлинг. — СПб. : СОТИС, 1996. — 370 с.

5. 1-st International Meeting of World Placenta Assotiations, Sydney, Australia, 24–28 October 1994. Abstracts // Placenta. — 1994. — Vol. 15, № 7. — P. A1–A75.

6. Early pregnancy. Vth Meeting of the European Placenta Group joint Meeting with the Rochester Trophoblast Conference. Spa, Belgium. 20–23 September 1995. Abstracts. — 1995. — Vol. 16, № 6. — P. A1–A77.

7. Пустотина, О.А. Диагностика внутриутробной инфекции (компоненты последа и амниотической жидкости) / О.А. Пустотина, Н.И. Бубнова // Акушерство и гинекология. — 1999. — № 4. — С. 3–5.

Поступила 12.11.2012

THE INFLUENCE OF INFLAMMATORY CHANGES IN THE PLACENTA ON EARLY NEONATAL PERIOD OF NEWBORNS

Krasteleva I.M., Shysnko G., Mikhalevich S., Markovskaya T., Andreeva N., Neden L.

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

Summary. It was established that inflammatory changes in placenta are not a significant factor predetermining birth asphyxia. However, close correlation between the character of inflammatory changes in placenta and weight asphyxia is marked in preterm children

Keywords: term and preterm newborns, placenta, inflammatory changes in placenta, asphyxia.

ПЕРИНАТАЛЬНОЕ ПОРАЖЕНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ С ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИЕЙ КАК ФАКТОР РИСКА НАРУШЕНИЯ СЛУХА

Лемешко Ю.И.[1], Устинович Ю.А.[2]

[1]Родильный дом Минской области;

[2]Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Резюме. Проведено обследование детей с нарушением слуха с позиции влияния уровня общего билирубина и перинатального поражения центральной нервной системы (ЦНС) на развитие патологии. Установлено отрицательное воздействие комбинации минимальных повреждений головного мозга с гипербилирубинемией на развитие слуховой функции.

Ключевые слова: новорожденный, нарушения слуха, перинатальная гипоксия, гипербилирубинемия.

Введение. Нарушения слуха являются весьма распространенной врожденной патологией новорожденных. По данным Второй международной конференции по скринингу новорожденных, диагностике и раннему вмешательству (2nd International Conference on Newborn Hearing Screening Diagnosis and Intervention, 2002), нарушения слуха наблюдается у 3 из 1000 новорожденных, что в два раза больше, чем частота патологии несращения губы (неба), в два раза больше, чем частота синдрома Дауна и в десять раз больше, чем частота

фенилкетонурии у новорожденных. Поэтому проблема раннего выявления нарушений слуха вызывает повышенное внимание специалистов-аудиологов всего мира. Важность раннего выявления нарушений слуха у новорожденных не вызывает сомнений, так как коррекция нарушений слуховой функции должна проводиться как можно раньше, и успех реабилитации плохо слышащих детей напрямую зависит от того, в какие сроки она была начата. И если снижение слуха диагностировано в первом полугодии жизни, то вовремя проведенная реабилитация позволит сформировать грамотную речь у ребенка. Поэтому знание факторов риска и внедрение широкого аудиологического скрининга новорожденных в повседневную практическую деятельность врача, особенно неонатолога, может заметно повысить качество его работы и улучшить диагностику врожденной тугоухости.

Исследованиями Smith и Johnson (2010) установлено, что у 82% детей с тугоухостью она возникает на первом году жизни, т.е. до развития речи или в период ее становления, из них у 38,5% детей нарушения появляются в перинатальный период. В связи с этим причины тугоухости в зависимости от времени воздействия повреждающего фактора подразделяют на антенатальные, интранатальные и постнатальные. Антенатальные и интранатальные этиологические факторы ведут к формированию врожденной тугоухости. Кроме того, возможны как приобретенные, так и наследственные нарушения слуха. При этом патологическое влияние на орган слуха в большинстве случаев оказывают сразу несколько факторов. Особенно опасно их воздействие в первые 3–4 месяца беременности, когда происходят закладка и дифференцировка структур слухового анализатора [1, 2].

При тугоухости довольно часто имеется сложный дефект: поражение периферического отдела слухового анализатора и патология центральной нервной системы. Это сочетание объясняется как общностью происхождения рецепторов улитки и нервной системы, так и патогенетическими механизмами формирования нарушений слуха. Неблагоприятный фактор в большинстве случаев оказывает влияние не только на слуховой анализатор, но и на различные отделы головного мозга. Особенности этиопатогенеза нарушений слуха у детей раннего возраста позволяют утверждать, что в большинстве случаев тугоухость и глухота у детей этой возрастной группы носит нейросенсорный характер, т.е. заключается в нарушении функционирования аппарата звуковосприятия.

Большинство этиологических факторов приводят к гипоксии, что в свою очередь вызывает нарушение кровообращения во внутреннем ухе. Развивающаяся в результате этого ишемия нейросенсорной области лабиринта приводит к дальнейшему расстройству микроциркуляции и ликвородинамики, ацидозу, нарушениям тканевого обмена. Токсическое воздействие продуктов нарушенного метаболизма вызывает развитие микроангиопатии сосудов внутреннего уха и капилляров сосудистой полоски улитки, осуществляющих трофические, обменные и другие процессы, важные для полноценного функционирования улитки, а также поражает рецепторный аппарат спирального ганглия, чувствительного к гипоксии. Помимо этого нарушение кровообращения, ишемия, ацидоз и токсические

продукты нарушенного метаболизма оказывают повреждающее воздействие на ЦНС в целом, вызывая расстройство микроциркуляции, кровоизлияния, лейкомаляцию и другие патологические процессы в различных участках головного мозга, в том числе и в области центральных отделов слухового анализатора [2, 3].

В настоящее время в повреждении слухового анализатора достоверно установлена роль гипербилирубинемии [4–6]. Давно известно, что непрямой билирубин хорошо растворим в липидах и является нейротропным ядом. При ядерной желтухе происходит прокрашивание и, соответственно, токсическое поражение различных структур головного мозга, в первую очередь базальных ганглиев, а также боковых отделов дна IV желудочка, где располагаются кохлеарные ядра, т.е. вторые нейроны проводящего пути слухового анализатора. Вследствие этого могут сформироваться поля опустошения с последующим развитием глиоза во многих отделах мозга. Поэтому для детей, перенесших ядерную желтуху, наряду с другими неврологическими симптомами характерно и нарушение слуха (от тугоухости до полной глухоты). Но очень важно помнить, что не только уровень непрямого билирубина крови определяет риск поражения мозга. Факторами риска реализации нейротоксичности непрямого билирубина являются:

факторы, повышающие проницаемость гематоэнцефалического барьера: гиперосмолярность плазмы крови, гипергликемия, нарушение кислотно-основного равновесия, инфекционные заболевания, внутримозговые кровоизлияния, артериальная гипертензия;

факторы, повышающие чувствительность нейроглии к токсическому действию непрямого билирубина: недоношенность, асфиксия, анемия, гипогликемия, гипотермия, нарушение питания;

факторы, снижающие способность альбумина прочно связывать непрямой билирубин: гипоальбуминемия, ацидоз, инфекции, повышенная концентрация неэстерифицированных жирных кислот, лекарственные препараты.

Цель работы: изучить влияние перинатального поражения ЦНС на функцию слуха у новорожденных детей с гипербилирубинемией.

Материалы и методы исследования. Нами была изучена современная медицинская литература по данной проблеме. Проведено комплексное обследование доношенных новорожденных детей с различными уровнями билирубина (включая оценку слуховой функции методом регистрации отоакустической эмиссии, нейросонографическое исследование, анализ течения беременности и родов у матерей) на базе отделения для новорожденных УЗ «Родильный дом Минской области». Статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием пакета прикладных программ «StatSoft STATISTICA 10.0»

Результаты исследования и обсуждение. За период 2010 г. – I полугодие 2012 г. проведено комплексное обследование (включая анализ течения беременности и родов матерей, оценку слуховой функции методом регистрации отоакустической эмиссии, нейросонографическое исследование) 5175 доношенных новорожденных детей. У 269 новорожденных при регистрации отоакустической эмиссии был получен результат «Не прошел». Среди этих детей у 69 отмечалась неонатальная гипербилирубинемия. У обследованных нами

новорожденных имелось как минимум 2 фактора риска по развитию нарушений слуха. Получена прямая корреляционная зависимость между уровнем гипербилирубинемии в периоде новорожденности и тугоухостью в последующем (коэффициент корреляции 0,27).

При анализе течения беременности и родов у матерей вышеуказанных детей установлено, что 29 (42%) детей родилось от первой беременности, 40 (58%) — от последующих, из них — 19 (27,5%) детей от второй, 21 (30,5%) ребенок от третьей и более.

Из особенностей акушерско-гинекологического анамнеза матерей необходимо отметить, что у 48 женщин (69,6%) имели место отклонения в состоянии здоровья в виде экстрагенитальной патологии. При изучении соматического статуса выявлено, что большинство женщин к моменту зачатия имели хроническую патологию одной или нескольких систем. Частой патологией во время беременности были анемия — 20 (30%) женщин; хронические очаги инфекции: хронический гастрит — 7 (10,1%) женщин, хронический тонзиллит — 6 (8,7%) женщин, хронический пиелонефрит — 4 (5,8%) женщины; патология со стороны сердечно-сосудистой системы — 8 (11,6%) женщин, ожирение — 5 (7,2%) женщин. Осложнения беременности в виде гестоза отмечены у 4 (5,8%) женщин, угрозы прерывания беременности зафиксировали у 23 (33,3%) женщин.

Родоразрешение с помощью кесарева сечения было проведено в14 случаях (20,3%).

Таким образом, анализ течения беременности и родов показал, что все женщины во время беременности или родов имели осложнения, способствующие развитию перинатальной гипоксии и, как следствие, повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера.

Среди обследованных мальчиков было 36 (52%), девочкек — 33 (48%). Изучение основных антропометрических показателей среди детей показало, что масса тела при рождении составила 3327,1±500,8 г; длина тела при рождении — 52,7±2,71 см.

Изучение течения раннего неонатального периода установило следующие отклонения в состоянии здоровья детей: нарушение функции ЦНС гипоксического генеза было выявлено у 15 (21,7%) новорожденных, из них в виде синдрома угнетения ЦНС — у 14 (20,3%), в виде синдрома возбуждения — у 1 (1,4%) новорожденного; внутриутробные инфекции — у 11 (15,9%) новорожденных; врожденные пороки развития — у 4 (5,8%) новорожденных.

Проведенное ультразвуковое исследование головного мозга выявило: повышение эхогености в перивентрикулярной области — 12 (17,4%) случаев, наличие псевдокист в области каудо-таламической вырезки — 9 (13%), повышение эхогенности в области каудо-таламической вырезки — 3 (4,3%), внутрижелудочковое кровоизлияние I степени — 2 (2,9%), наличие сосудистых кист — 1 (1,4%). Допплеровское исследование интракраниального кровотока у новорожденных выявило повышение индекса резистентности — 0,76±0,08 и снижение скорости оттока по вене Галена — 4,51±1,34 см/с, что соответствует гипоксически-ишемическому поражению ЦНС.

Анализ состояния здоровья в раннем неонатальном периоде выявил, что фактором риска нейротоксичности и ототоксичности билирубиа у новорожденных является перинатальное поражение ЦНС преимущественно гипоксически-ишемического генеза.

Выводы

1. Учет фоновых факторов риска по развитию тугоухости должен сопровождаться проведением превентивных мероприятий по снижению риска поражения слухового анализатора.

2. Комбинация минимальных повреждений головного мозга с гипербилирубинемией, особенно на фоне состояний, предрасполагающих к перинатальной гипоксии, выходят за пределы физиологического состояния, требуют лечения и являются факторами риска по развитию нарушения слуха у новорожденных.

3. Алгоритм диагностики и превентивного лечения неонатальных рисков тугоухости необходим для минимизации инвалидизирующих последствий сенсорной и, как следствие, нейрокогнитивной функции ЦНС детей.

Литература

1. Ковшенкова, Ю.Д. Влияние перинатальных факторов на развитие врожденной нейросенсорной тугоухости у детей / Ю.Д. Ковшенкова // Вестн. оториноларингологии. — 1996. — № 5. — С. 33–34.

2. Пономарева, Л.П. Нарушения слуха у новорожденных и возможности их ранней диагностики / Л.П. Пономарева, Л.С. Ширина, Д.М. Сурис // Детский доктор. — 2000. — № 2. — С. 45–47.

3. Барашнев, Ю.И. Клинико-морфологическая характеристика и исходы церебральных расстройств при гипоксически-ишемических энцефалопатиях / Ю.И. Барашнев // Акушерство и гинекология. — 2000. — № 5. — С. 39–42.

4. Шабалов, Н.П. Неонатология : учеб.-пособие в 2-х т. / Н.П. Шабалов. — М. : МЕДпресс-информ, 2006. — Т. 2. — 652 с.

5. Шишко, Г.А. Интегрированная клинико-биохимическая оценка перинатального риска развития гипербилирубинемии у новорожденных / Г.А. Шишко, И.С. Валентюкевич, А.В. Сапотницкий // ARS medica. Искусство медицины. — 2008.— № 2. — С. 70–74.

6. Avery's neonatology: pathophysiology and management of the newborn / ed. M.G. MacDonald, M.M. Seshia, M.D. Mullet. — 6th ed. — Philadelphia : Lippincott Williams&Wikins, 2005. — 1748 p.

Поступила 08.11.2012

PERINATAL LESION OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM IN NEWBORNS WITH HYPERBILIRUBINEMIA AS RISK FACTOR OF HEARING DISORDER

Lemeshko Y.[1], Ustsinovich Y.[2]

[1]Maternity Hospital of Minsk region, Minsk, Belarus
[2]Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

Summary. There were studied children with hearing disorders according to the influence of the level of total bilirubin and perinatal lesions of the central

nervous system. There was estimated the negative impact of minimal brain damage and hyperbilirubinemia on the development of auditory function.

Keywords: newborn, hearing disorder, perinatal hypoxia, hyperbilirubinemia.

ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

Мараховский К.Ю., Гнедько Т.В.

Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

Резюме. Определена клиническая информативность эндоскопического метода для диагностики патологических состояний слизистой кишечника у новорожденных.

Ключевые слова: новорожденные, эндоскопическое исследование, атрофия ворсинок слизистой кишечника

Введение. Дальнейшее улучшение медицинской помощи детям с желудочно-кишечными проблемами, манифестация которых начинается с периода новорожденности, имеет важнейшее значение в педиатрической практике для предупреждения развития тяжелых трофических нарушений, алиментарнозависимых состояний.

Визуализация ворсинки тонкого кишечника (двенадцатиперстной кишки) стала возможной с появлением видеоэндоскопов с оптическим увеличением и/или поддерживающих высокое разрешение (HDTV). Использование аппаратов стандартного разрешения с освещением слизистой светом полного спектра дает возможность визуализации общей картины, специфичность визуальной оценки повышается при добавлении в методику орошения слизистой витальным красителем (метиленовым синим, индиго кармином и т.д.) для повышения контрастности.

Актуальность высокочувствительной и высокоспецифичной визуальной диагностики наличия ворсинок двенадцатиперстной кишки не оставляет никаких сомнений. В последние два десятилетия активно изучается такая патологии, как целиакия, или глютенчувствительная энтеропатия, которая стала практически синонимом атрофии тонкого кишечника.

Основной характеристикой при патологии двенадцатиперсной кишки, по мнению большинства авторитетных патологов, является потеря ворсинок или атрофия [1]. Именно поэтому визуализация изменений на уровне единичной ворсинки очень важна, так как, во-первых, позволяет провести экономически целесообразный и высокочувствительный скрининг патологических процессов, протекающих с атрофией, а во вторых, в случае очаговых изменений позволяет визуализировать и прицельно биопсировать зоны максимальных изменений. Более того, существует ситуация, когда взятие достаточного количества биопсийного материала затруднено или невозможно. Особенно это касается

заболеваний периода новорожденности, в развитии которых атрофия является или промежуточным, или конечным звеном патогенеза.

Некротизирующий энтероколит (НЭК) развивается на фоне инфекции с воспалительным процессом в слизистой оболочке кишечника, что приводит к некрозу эпителия кишечника. Частота встречаемости составляет 1 случай на 2000–4000 рождений в год (по данным американских авторов). НЭК обычно развивается у младенцев с низкой массой тела при рождении, особенно после начала энтерального питания. В 80% случаев это маловесные новорожденные. У новорожденных с весом 1500 г и менее в 10% случаев развивается НЭК. Он чаще возникает при искусственном вскармливании, но может развиться и у детей, находящихся на грудном вскармливании. Степень протяженности некроза слизистой оболочки может быть разной — от очаговой и ограниченной до диффузной и распространенной, что и определяет степень тяжести течения и прогноз.

Кишечная эпителиальная дисплазия (КЭД) является клинико-патологическим синдромом, проявляющимся рефрактерной водной диареей у новорожденных. Этот редкий врожденный дефект развивается в первые несколько месяцев жизни и сопровождается задержкой роста и развития ребенка [2]. Молекулярно-генетический дефект полностью не расшифрован. Распространенность для популяции Западной Европы оценивается в 1 случай на 50 000–100 000 живорожденных в год. Предполагается наличие более высокой распространенности среди кровных родственников и в арабской популяции.

Аутоиммунная энтеропатия (АЭ) — редкая причина тяжелой диареи у детей. При АЭ в крови обнаружены антитела к эпителию кишечника. Впервые АЭ была описана именно у детей в 1982 г. [3]. АЭ проявляется рефрактерной диареей, рвотой и синдромом мальнутриции. Диагностические критерии АЭ включают: выраженную атрофию ворсинок (при дуоденальной биопсии), обнаружение антител IgG anti-enterocyte в крови, наличие признаков иммунного дефицита, сохранение диареи на исключение из питания молока, глютена, сои и яиц [4].

IPEX-синдром — дисиммунная энтеропатия с полиэндокринным синдромом и неблагоприятным прогнозом для жизни [5]. Классическое начало IPEX-синдрома характеризуется тяжелой диареей с первых дней после рождения ребенка и в большинстве случаев заканчивается смертельным исходом в течение первого года жизни. Для верификации диагноза требуется проведение генетических исследований, которые занимают несколько недель. Основные проявления IPEX-синдрома: дисиммунная энтеропатия с тяжелой секреторной диареей, выраженная атрофия ворсинок тонкого кишечника, признаки кишечной непроходимости, хроническое воспаление слизистой оболочки кишечника, синдром мальабсорбции с задержкой роста и развития, экзема, генерализация инфекции (абсцессы, грибковые поражения), сахарный диабет, гипотиреоз, аутоиммунная гемолитическая анемия, аутоиммунная тромбоцитопения с пурпурой, генерализованная лимфоаденопатия [6, 7].

Для микровилезной атрофии типичным является атрофия микроворсинок щеточной каймы энтероцитов в сочетании с рефрактерной секреторной диареей в первые недели жизни. Заболевание было описано в 1978 г. Davidson

и др. [8]. Возрастной пик заболевания приходится на период новорожденности. Хотя и описаны случаи более позднего начала, никогда не сообщалось о случаях развития заболевания более чем в первые несколько месяцев жизни.

Были идентифицированы три варианта болезни: классическая врожденная атрофия микроворсинок, атрофия микроворсинок с поздним началом и нетипичная атрофия микроворсинок тонкого кишечника.

При варианте с поздним началом клиническая картина и атрофия микроворсинок начинаются обычно на втором месяце. Диарея этой формы заболевания имеет лучший прогноз. Типичные признаки заболевания — разрушение апикальной части микроворсинок энтероцитов и харктерная вакулолизация цитоплазмы — обнаруживаются при электронной микроскопии. Оба повреждения выявляются только на электронной микроскопии. Патофизиология болезни окончательно не установлена. Распространенность в США: 1 случай на 12 000 новорожденных. Описаны результаты пересадки тонкого кишечника как варианта лечения заболевания [9]. Однако прогноз остается неблагоприятным у большинства пациентов, умирающих ко второму десятилетию жизни в результате осложнений парентерального питания. Даже пациенты, которые подверглись трансплантации тонкой кишки, имеют среднюю 5-летнюю выживаемость, не превышающую 50%.

Классическая форма врожденной атрофии микроворсинок появляется в первые 72 ч жизни (обычно в первый день). Течение беременности и рождение младенцев проходит без патологических отклонений. В отличие от других форм врожденной секреторной диареи многоводие отсутствует. Диарея относится к секреторному типу и характеризуется тяжелой степенью, показатель stool output составляет около 15–20 мл/кг/час и не изменяется при голодании. В кале повышено содержание натрия (приблизительно 60–120 мЭкв/л), без существенных изменений показателя осмолярности. Полученные данные при дуоденальной биопсии нельзя считать диагностическими. Гистологические результаты дуоденальных образцов биопсии варьируют от неизмененного эпителия до атрофии ворсинок, гипоплазии крипт.

Ректальная биопсия в практической работе была предложена в качестве альтернативы дуоденальной. Гистологически обнаруживается инволюция микроворсинок с обилием секреторных гранул. Этот тест был предложен как относительно легкий метод, чтобы заподозрить заболевание и провести электронную микроскопию.

Таким образом, пациенты младенческого возраста с желудочно-кишечными расстройствами и нарушением пищевой толерантности составляют сложную диагностическую задачу, решение которой определяется обнаружением визуальных признаков атрофии слизистой, что ускорит постановку клинического диагноза и, соответственно, улучшит прогноз течения заболевания.

Цель исследования: определить клиническую информативность эндоскопического метода для диагностики патологических состояний слизистой кишечника у новорожденных.

Материалы и метод исследования. Проведен анализ результатов эзофагогастродуоденоскопии у 19 новорожденных, находившихся в ГУ

РНПЦ «Мать и дитя». Средний возраст детей на момент проведения обследования составил Me=35 (12–50) суток. Проанализированы также особенности клинической манифестации пищевой интолерантности у 6 детей с эндоскопическими признаками атрофии ворсинок слизистой, выявленными при эндоскопическом обследовании в 2009–2012 гг.

Показаниями к проведению эндоскопического исследования в режиме видеоэзофагогастродуоденоскопии были: стойкие нарушения усвояемости пищи (как моторные, так и снижение объема); оценка состояния проксимальных отделов тонкого кишечника; диагностический поиск врожденных структурных нарушений стенки верхнего отдела желудочно-кишечного тракта; наличие признаков желудочного кровотечения; постановка зонда для энтерального питания в нижнюю горизонтальную часть (D3) или восходящую часть (D4) двенадцатиперстной кишки.

Эндоскопическое исследование включало помимо стандартного протокола обязательное указание на состояние ворсинок тонкого кишечника.

Результаты исследования и обсуждение. При анализе результатов исследования эзофагогастродуоденоскопии было выявлено, что у 8 новорожденных видимой эндоскопической патологии не обнаружено. Дуоденопатия с наличием атрофии ворсинок слизистой диагностировалась у 6 младенцев. Пангастропатия геморрагическая выявлялась у 2 детей. Эндоскопические признаки дуоденогастрального стаза и атонии, признаки гастроэзофагальной рефлюксной болезни, пангастропатия, повышение тонуса дуоденальной луковицы, пороки неба диагностировались в единичных случаях.

При оценке клинических характеристик детей обследованной группы с визуализацией атрофии ворсинок слизистой кишечника установлено, что их постнатальный возраст на момент обследования составил от 12 до 80 суток с модой 35 суток. Большинство детей родились доношенными с гестационным сроком 38–39 недель и значением моды 38 недель. Масса тела при рождении определялась в диапазоне от 2330 до 3910 г. При этом двое детей были маловесными к сроку гестации. Все младенцы родились без асфиксии с оценкой по шкале Апгар на 1 и 5 минуте 8/8 баллов. В группе обследованных детей было 4 мальчика и 2 девочки. В структуре заболеваний по основному клиническому диагнозу с одинаковой частотой — по 2 случая — отмечалась внутриутробная инфекция неуточненная и врожденные пороки развития, а также синдром мальабсорбции и аутоиммунная энтеропатия.

Анализ клинических проявлений пищевой интолерантности у обследованных детей выявил отсутствие физиологической прибавки массы тела на 1-м месяце жизни. При этом к данному постнатальному возрасту 4 детей не восстановили свой вес при рождении и имели убыль, а у двоих месячная прибавка составила от 25 до 105 г. Трое детей находились на зондовом питании. Один ребенок получал грудное молоко с дополнением безлактозной смеси. Трое младенцев получали базовую молочную смесь первого полугодия, обогащенную бифидобактериями. Выраженные симптомы

гастроинтестинальных расстройств чаще проявлялись на 20–23 сутки жизни и были представлены обильной рвотой после кормления, а также частым жидким стулом с зеленым оттенком у троих детей.

Выводы. Проведение в первые месяцы жизни эндоскопического обследования с визуализацией состояния слизистой кишечника у младенцев с клинической манифестацией пищевой интолерантности способствует ранней дифференциальной диагностике и определяет дальнейшую тактику наблюдения и лечения.

Литература

1. Serra, S. An approach to duodenal biopsies / S. Serra, P.A. Jani // J. Clin. Pathol. — 2006. — Vol. 59, № 11. — P. 1133–1150.

2. Intestinal epithelial dysplasia (tuftin genteropathy) / O. Goulet [et al.] // Orphanet J. Rare Dis. — 2007. — Vol. 2. — P. 20.

3. Autoantibodies against gut epithelium in child with small-intestinal enteropathy / J.A. Walker-Smith [et al.] // Lancet. — 1982. — Vol. 1, № 8271. — P. 566–567.

4. Biagi, F. Defining gluten refractory enteropathy / F. Biagi, G.R. Corazza // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2001. — Vol. 13, № 5. — P. 561–565.

5. Digestive histopathological presentation of IPEX syndrome / N. Patey-Mariaud de Serre [et al.] // Mod. Pathol. — 2009. — Vol. 22, № 1. — P. 95–102.

6. Bennett, C.L. IPEX is a unique X-linked syndrome characterized by immunedysfunction, polyendocrinopathy, enteropathy, and a variety of autoimmune phenomena / C.L. Bennett, H.D. Ochs // Curr. Opin. Pediatr. — 2001. — Vol. 13, № 6. — P. 533–538.

7. The immune dysregulation, polyendocrinopathy,enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3 / C.L. Bennett [et al.] // Nat. Genet. — 2001. — Vol. 27, № 1. — P. 20–21.

8. Familial enteropathy: a syndrome of protracted diarrhea from birth, failure to thrive, and hypoplastic villus atrophy / G.P. Davidson [et al.] // Gastroenterology. — 1978. — Vol. 75, № 5. — P. 783–790.

9. Enterocyte apoptosis and proliferation are increased in microvillous inclusion disease (familial microvillous atrophy) / G.M. Groisman [et al.] // Hum. Pathol. — 2000. — Vol. 31, № 11. — P. 1404–1410.

Поступила 14.11.2012

ENDOSCOPIC DIAGNOSTICS OF GASTROINTESTINAL TRACT IN INFANTS

Marakhovsky K., Gnedko T.V.

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

Summary. There was determined clinical information for endoscopic method of diagnostics of neonatal pathological conditions in intestinal mucosa.

Keywords: newborn, endoscopic examination, atrophy.

СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЛЕГКИХ И ИНДЕКС МАССЫ ТЕЛА У ДЕТЕЙ СО СРЕДНЕТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Ненартович И. А.

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Резюме. На протяжении последних десятилетий в развитых странах сохраняется тенденция к увеличению числа пациентов с астмой. Существуют гипотезы, объясняющие ассоциацию бронхиальной астмы и избыточной массы тела. В статье представлены результаты собственного обследования детей школьного возраста с бронхиальной астмой среднетяжелого течения.

Ключевые слова: бронхиальная астма, структурные изменения легких, индекс массы тела.

Введение. На протяжении последних десятилетий в развитых странах сохраняется тенденция к увеличению числа пациентов с астмой. Это явление связывают с ухудшением экологической ситуации, изменением образа жизни среднестатистического человека, генетических шифтов, а нередко и сочетанием всех этих факторов. В то же время высказывается предположение о том, что большую роль в генезе бронхиальной астмы (БА) играет питание. Множество гипотез сконцентрировано на роли витаминов-антиоксидантов, ненасыщенных жирных кислот, насыщенных жиров и соли [1]. Вместе с тем в последние десятилетия отмечается увеличение числа детей, страдающих одновременно бронхиальной астмой и ожирением [2].

Высказан ряд гипотез, объясняющих ассоциацию бронхиальной астмы и избыточной массы тела. Предполагают, что существуют общие генетические, иммунологические и эндокринологические звенья патогенеза бронхиальной астмы и ожирения. Как причинно значимые рассматриваются характер питания и образ жизни [3]. Существенно возросшее потребление продуктов так называемого быстрого питания (фастфуд) ведет к увеличению числа людей с избытком массы тела.

Ожирение является провоспалительным состоянием [4], а БА — это, как известно, хроническое воспалительное состояние, ассоциированное с вариабельной обструкцией и гиперреактивностью бронхов [5]. По современным представлениям, краеугольным камнем патогенеза бронхиальной астмы является хроническое воспаление бронхов, которое в ряде случаев сопровождается их структурными изменениями, но закономерности их формирования до конца не выяснены.

Выявлена ассоциация индекса массы тела и бронхиальной гиперреактивности, описано улучшение функции внешнего дыхания и облегчение симптомов астмы после проведения консервативного и хирургического лечения ожирения. Установлена связь между злоупотреблением фастфудом и выраженностью проявлений атопии и бронхиальной гиперреактивности [1]. У детей с избыточной массой тела риск развития заболевания повышается на 60% [5]. У пациентов с ожирением 2–3 степени отмечается утяжеление течения бронхиальной астмы

[6], более выраженная бронхиальная обструкция [7]. Доказано снижение эффективности терапии кортикостероидами у пациентов с ожирением [7].

Цель работы. Оценить индекс массы тела у пациентов школьного возраста со среднетяжелой бронхиальной астмой, определить удельный вес пациентов с наличием структурных изменений легких среди пациентов школьного возраста с бронхиальной астмой среднетяжелого персистирующего течения, а также проанализировать соотношение индекса массы тела и наличия структурных изменений легких у пациентов школьного возраста с бронхиальной астмой среднетяжелого персистирующего течения.

Материалы и методы исследования. Сотрудниками кафедры поликлинической педиатрии ГУО «БелМАПО» обследовано 50 детей со среднетяжелой аллергической бронхиальной астмой, находившихся на лечении в пульмонологическом отделении УЗ «Минская областная детская клиническая больница» в период с октября 2010 г. по октябрь 2012 г. Законные представители каждого ребенка дали информированное согласие на выполнение программы исследования.

Для выявления признаков ремоделирования дыхательных путей всем пациентам была проведена компьютерная томография органов грудной клетки. На настоящий момент не представляется возможным исключить роль других перенесенных ранее заболеваний легких в формировании этих изменений.

Индекс массы тела рассчитывали по формуле: $I=m/h^2$, где m — масса тела в килограммах, h — рост в метрах. Оценивали индекс массы тела согласно рекомендациям ВОЗ: 16 кг/м² и менее — выраженный дефицит массы, 16–18,5 кг/м²— дефицит массы тела, 18,5–25 кг/м² — норма, 25–30 кг/м² — избыточная масса тела (предожирение), 30–35 кг/м² — ожирение первой степени, 35–40 кг/м² — ожирение второй степени, 40 кг/м² и более — ожирение третьей степени (морбидное) [8].

Обработка полученных результатов проводилась с применением программ Microsoft Office Excel 2007 и Statistica 7.0.

Результаты исследования и обсуждение. Анализ половой принадлежности пациентов показал преобладание мальчиков: 62% (31/50). Возраст мальчиков составил от 6 до 15 лет, девочек — от 6 до 17 лет. При анализе анамнеза уточнено, что 4% (2/50) обследованных перенесли бронхолегочную дисплазию (2 мальчика).

По данным проведенной компьютерной томографии органов грудной клетки, у 64% (32/50) обследованных имели место структурные изменения органов грудной клетки. Характер выявленных изменений был следующим: пневмофиброз — 37,5% (12/32), усиление и деформация легочного рисунка с утолщением стенок бронхов — 43,8% (14/32), субплевральные и периваскулярные очаги — 12,5% (4/32), эмфизема — 6,25% (2/32). При этом у 9,4% (3/32) пациентов имело место одновременное выявление нескольких семиотических признаков бронхиальной астмы. Описаны следующие сочетания структурных изменений легких: пневмофиброз + эозинофильные инфильтраты, пневмофиброз + периваскулярные очаги, пневмофиброз + эмфизема. У одного из мальчиков с бронхолегочной дисплазией в анамнезе выявлена деформация легочного рисунка с утолщением стенок бронхов, у второго — пневмофиброз в области S_4 справа.

Все пациенты были разделены на 3 группы: первую составили дети с индексом массы тела <18,5 кг/м², вторую — с индексом массы тела в пределах 18,5–25 кг/м², третью — с индексом массы тела>25 кг/м².

Первая группа включала 66% (33/50) обследованных детей. В этой группе, по данным компьютерной томографии, структурные изменения выявлены у 57,6% (19/33) детей: у 54,2% (13/24) мальчиков и 66,7% (6/9) девочек.

Вторая группа объединила 30% (15/50) всех детей, у 73,3% (11/15) из которых имели место структурные изменения легких без статистически значимых различий по половому признаку: у 100% (5/5) мальчиков и у 60% (6/10) девочек (p>0,05).

Третья группа — это 4% (2/50) всех пациентов. У обоих мальчиков, по данным компьютерной томографии, выявлены структурные изменения: субплевральные и периваскулярные очаги у одного мальчика и пневмофиброз у второго пациента.

Учитывая малочисленность третьей группы, сравнительный анализ проведен для первой и второй групп.

Не выявлено достоверных различий в удельном весе пациентов с наличием структурных изменений легких и бронхиальной астмой среди пациентов первой и второй групп (p>0,05). Также не установлено достоверных различий в удельном весе пациентов с наличием структурных изменений легких в зависимости от половой принадлежности в первой и второй группах (p>0,05). При сравнении удельного веса мальчиков со структурными изменениями легких в первой и второй группах достоверных различий не получено (p>0,05). Также не выявлено достоверных различий в удельном весе девочек со структурными изменениями легких в первой и второй группах (p>0,05).

Заключение и выводы. В результате нашего исследования выявлены структурные изменения легких, по данным компьютерной томографии органов грудной клетки, у большей части (64%) обследованных детей школьного возраста с бронхиальной астмой среднетяжелого персистирующего течения. Не установлено статистически значимых различий в удельном весе пациентов с наличием структурных изменений легких среди обследованных в зависимости от индекса массы тела. Не получено достоверных различий в удельном весе пациентов со структурными изменениями легких в зависимости от половой принадлежности. На настоящий момент не представляется возможным однозначно назвать причину формирования структурных изменений легких у пациентов с бронхиальной астмой, этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Литература

1. Fast foods — are they a risk factor for asthma? / K. Wickens [et al.] // Allergy. — 2005. — Vol. 60, № 12. — P. 1537–1541.

2. Asthma, body mass, gender, and Hispanic national origin among 517 preschool children in New York City / J.S. Jacobson [et al.] // Allergy. — 2008. — Vol. 63, № 1. — P. 87–94.

3. Association between obesity and asthma in a twin cohort / S.F. Thomsen [et al.] // Allergy. — 2007. — Vol. 62, № 10. — P. 1199–1204.

4. Food allergy as a new risk factor for scurvy / A. Des Roches [et al.] // Allergy. — 2006. — Vol. 61, № 12. — P. 1487–1488.
5. International consensus on (ICON) pediatric asthma / N.G. Papadopoulos [et al.] // Allergy. — 2012. — Vol. 67, № 8. — P. 976–997.
6. Fitzpatrick, S. Obesity is associated with increased asthma severity and exacerbations, and increased serum immunoglobulin E in inner-city adults / S. Fitzpatrick, R. Joks, J.I. Silverberg // Clin. Exp. Allergy. — 2012. — Vol. 42, № 5. — P. 747–775.
7. Obesity in asthma: more neutrophilic inflammation as a possible explanation for a reduced treatment response / E.D. Telenga [et al.] // Allergy. — 2012 — Vol. 67, № 8. — P. 1060–1068.
8. World Health Organization: Global Database on Body Mass Index. — Mode of access : http://apps.who.int/bmi/index.jsp. — Date of access : 23.09.2012.

Поступила 06.11.2012

STRUCTURAL LUNG CHANGES AND BODY MASS INDEX IN CHILDREN SUFFERING FROM MODERATE BRONCHIAL ASTHMA

Nenartovich I.A.

Belarusian Medical Academy of PostGraduate Education, Minsk, Belarus

Summary. The percentage of patients, suffering from bronchial asthma, increased over the last decades in the developing countries. There are hypotheses that explain interrelation between bronchial asthma and obesity. This paper demonstrates our own research results in school-age children, who suffered from moderate bronchial asthma. We haven't found any evidence of interrelation between body mass index and structural lung changes in our patients.

Keywords: bronchial asthma, structural lung changes, body mass index.

МАРКЕРЫ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ С ПРОЛАПСОМ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА

Пискун Т.А.[1], Прилуцкая В.А.[1], Зиневич Г.И.[2], Пенязь Т.В.[1], Позняк Т.В.[1]

[1]Белорусский государственный медицинский университет;
[2]2-я городская детская клиническая больница, Минск, Беларусь

Резюме. Для выявления диспластического синдрома у детей с пролапсом митрального клапана и у детей контрольной группы изучены фенотипические признаки дисплазии соединительной ткани, проведена их оценка в баллах согласно схеме, предложенной Т.И. Кадуриной и Л.Н. Аббакумовой. Внешние и локомоторные маркеры дисплазии соединительной ткани диагностированы с одинаковой частотой в обеих группах (61,5 и 53,8% соответственно), что свидетельствует о ее высокой распространенности. Выявление фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани должно стать поводом для дальнейшего углубленного обследования с целью диагностики висцеральных признаков, а также изучения родословной (для выявления наследственной отягощенности).

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, пролапс митрального клапана, синдром гипермобильности, малые аномалии развития сердца.

Введение. Еще в 20-х гг. прошлого столетия известный физиолог А.А. Богомолец отметил, что состояние здоровья или болезни определяется состоянием соединительной ткани. Несмотря на высокую распространенность, недифференцированная дисплазия соединительной ткани (НДСТ) часто выпадает из сферы внимания практических врачей. Это обусловлено широким полиморфизмом клинических проявлений дисплазии соединительной ткани (ДСТ), связанным с ее повсеместным распространением в организме [1]. Разнообразные изменения кожных покровов, опорно-двигательного аппарата и особенно внутренних органов определяют индивидуальный прогноз. В настоящее время изучены фенотипические признаки нарушения строения соединительной ткани [1, 2, 3]. Фенотипические и органные проявления зависят от того, какая соединительная ткань поражена больше — плотная или рыхлая. Этим объясняются нарушения в костной и хрящевой тканях, дефекты кожи, сосудов, клапанов сердца, мочевыделительной, нервной систем, желудочно-кишечного тракта и т.д. [4]. Среди нарушений опорно-двигательного аппарата часто встречается симптом гипермобильности суставов с вывихами и подвывихами, который может наблюдаться в любом возрасте. Дополнительные исследования подтвердили повышенную распространенность пролапса митрального клапана у людей с гипермобильностью, но данная связь остается дискуссионной [4].

Степень тяжести НДСТ определяется следующими факторами:

- выраженностью внешних проявлений соединительнотканной дисплазии;
- характером аномалий развития внутренних органов и систем;
- характером течения ассоциированных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани хронических соматических и инфекционных заболеваний.

Цель исследования — оценить внешние и локомоторные маркеры ДСТ у детей с вегетативной дисфункцией и пролапсом митрального клапана (ПМК) и/или другими малыми аномалиями развития сердца (МАРС).

Материалы и методы исследования. Нами проанализированы внешние признаки ДСТ у 52 детей. В исследуемую группу вошло 26 детей, находившихся на лечении в кардиологическом отделении УЗ «2-я ГДКБ» г. Минска с диагнозами: миокардиодистрофия, синдром вегетативной дисфункции, артериальная гипертензия I степени на фоне экзогенно-конституционального ожирения. В исследование не включались дети с системными заболеваниями соединительной ткани и тяжелой органной патологией. При проведении ЭХО-КГ у всех пациентов выявлены ПМК и/или МАРС (дополнительная хорда левого желудочка и открытое овальное окно). В группу сравнения вошли 26 учащихся 7 и 8 классов средней школы № 12 г. Минска. Возраст детей исследуемой группы составил от 7 до 17 лет, в среднем — 14,46±0,52 года. Дети контрольной группы имели возраст от 12 до 14 лет, в среднем — 12,88±0,13 года.

Клиническое обследование включало выявление фенотипических (осмотр), клинико-инструментальных признаков ДСТ (выкопировка данных из историй болезни и форм № 1). Степень тяжести ДСТ определяли балльным методом (по Т.И. Кадуриной и Л.Н. Аббакумовой): <12 баллов — вариант нормы, 12–23 балла — легкая и умеренная степень, >23 — тяжелая [1].

Степень тяжести синдрома гипермобильности суставов определяли по показателю Beighton, включающему:

• пассивное приведение большого пальца кисти к внутренней поверхности предплечья;

• пассивное разгибание мизинцев кисти более 90 градусов;

• переразгибание в локтевых суставах более 10 градусов;

• переразгибание в коленных суставах более 10 градусов;

• возможность коснуться пола ладонями при переднем наклоне туловища с полностью разогнутыми коленными суставами (рисунок 1).

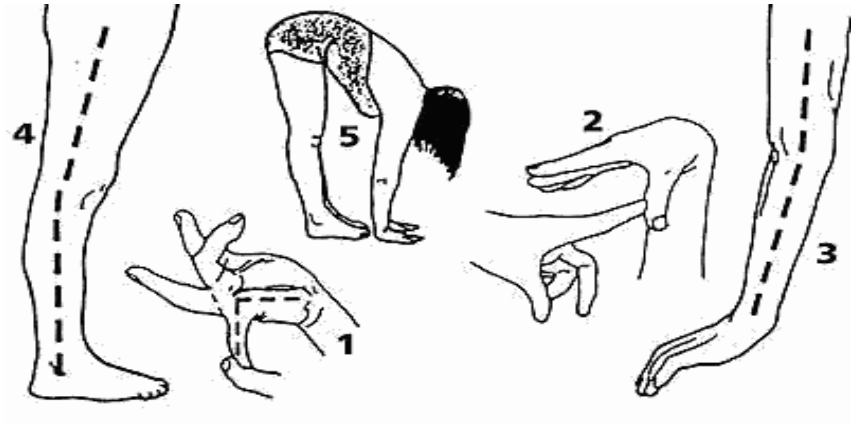


Рисунок 1 — Изменение объема движений при гипермобильности суставов

Пациенты оценивались по 9-бальной шкале, при этом 1 балл давался за каждый участок гипермобильности. Баллы затем суммировались, и получали общий показатель или показатель Beighton. Показатель Beighton 4 балла или более обычно считают характерным для генерализованной гипермобильности.

Обработка полученных данных осуществлялась с использованием стандартного пакета программ статистического анализа Windows 2003 Microsoft Excel.

Результаты исследования и обсуждение. Фенотипические (внешние и локомоторные) маркеры ДСТ диагностированы с одинаковой частотой в обеих группах (61,5 и 53,8% соответственно). Достоверно чаще ($p<0,01$) в исследуемой группе встречались такие признаки ДСТ, как сколиоз и/или нарушение осанки (20±2,1 и 4±1,8 соответственно), плоскостопие (16±2,5 и 10±2,5). Остальные внешние признаки, такие как деформация грудной клетки, высокое небо, астеническое телосложение, повышенная растяжимость кожи и др. встречались в обеих группах с одинаковой частотой (таблица 1).

Таблица 1 — Фенотипические признаки дисплазии соединительной ткани

Признак	Баллы	Исследуемая группа (n=26)	Контрольная группа (n=26)	p
Эпикант	2	2±1,4	0	—
Гипертелоризм глаз	1	2±1,4	4±1,8	—
Патология зрения	4	11±2,5	11±2,5	—
Голубые склеры	1	6±2,1	4±1,8	—
Широкое переносье	1	0	0	—
Седловидный нос	2	0	0	—
Оттопыренные уши	1	4±1,8	8±2,4	—
Приросшие мочки	1	2±1,4	4±1,8	—
Искривление носовой перегородки	2	0	0	—
Высокое небо	3	14±2,5	10±2,5	—
Бледность кожи	2	2±1,4	4±1,8	—
Повышенная растяжимость кожи	3,5	6±2,1	10±2,5	—
Кожа, как замша	2	0	0	—
Нежная кожа	2	2±1,4	4±1,8	—
Выраженная венозная сеть кожи	3	2±1,4	3±1,6	—
Морщинистость кожи	2	0	0	—
Пигментные пятна	1	2±1,4	0	—
Выраженная гипермобильность суставов	4	11±2,5	8±2,4	—
Деформация грудной клетки	6	9±2,4	14±2,5	—
«Ямка» на грудине	2,5	0	0	—
Кифоз	6	0	0	—
Сколиоз	4	20±2,1	4±1,8	<0,01
Астеническое телосложение	1	11±2,5	14±2,5	—
Изогнутые ресницы	1	2±1,4	3±1,6	—
Легкое возникновение синяков	3	0	0	—
Грыжи	3	0	0	—
Слабость мышц живота	3	7±2,3	4±1,8	—
Поперечная исчерченность	3	0	0	—
Плоскостопие	3,5	16±2,5	10±2,5	<0,01
Натоптыши	1	0	0	—
Неполная синдактилия 1-го и 2-го пальцев стопы	3	0	0	—
Сандалевидная щель	2	0	0	—
Hallux valgus	2	0	0	—
Большая вытопка стопы	3	0	0	—
Наличие рубчиков на коже	2	0	0	—
Расширенные капилляры	2	0	0	—

Гипермобильность суставов встречалась в обеих группах с одинаковой частотой: <4 баллов (15±2,5 и 18±2,4% соответственно), >4 баллов (11±2,5 и 8±2,4%). При оценке степени тяжести дисплазии соединительной ткани в баллах выяснилось, что легкая и средняя степень ДСТ одинаково часто встречалась в обеих группах (16 (61,5%) и 14 (53,8%) соответственно). ДСТ тяжелой степени также зарегистрирована в обеих группах с одинаковой частотой (4 (15,4%) и 6 (23,1%) соответственно).

Мы сравнили частоту встречаемости висцеральных маркеров дисплазии соединительной ткани у обследованных детей. Как видно из таблицы 2, достоверно чаще ($p<0,01$) в исследуемой группе встречались такие признаки ДСТ, как ПМК I степени (14±2,5 1±1,0), пролапс 2 клапанов I степени (2±1,4 и 0), ДХЛЖ (19±2,3 2±1,4), СВД (20±2,1 1±1,0), МКД (6±2,1 и 0).

Таблица 2 — Висцеральные маркеры дисплазии соединительной ткани в группах обследованных

Маркер	Исследуемая группа (n=26)	Контрольная группа (n=26)	p
ПМК I степени	14±2,5	1±1,0	<0,01
Пролапс 2 клапанов I степени	2±1,4	—	<0,01
ДХЛЖ	19±2,3	2±1,4	<0,01
ДЖВП	1±1,0	2±1,4	—
СВД	20±2,1	1±1,0	<0,01
МКД	6±2,1	—	<0,01

Заключение

1. Фенотипические (внешние и локомоторные) маркеры ДСТ диагностированы с одинаковой частотой в обеих группах, что свидетельствует о высокой распространенности ДСТ.

2. Практически одинаковую частоту внешних и локомоторных маркеров НДСТ можно объяснить тем, что:

группу сравнения составили дети с первой и второй группой здоровья, у которых заранее не были исключены маркеры НДСТ;

в соответствии с целью нашего исследования были изучены внешние и локомоторные признаки НДСТ, наследственная отягощенность не изучалась, что могло повлиять на результаты исследования;

в основной группе дети были обследованы на наличие висцеральных маркеров НДСТ, а у детей из группы сравнения эта информация получена только из медицинской документации (форма № 1).

3. Выявление внешних и локомоторных признаков НДСТ должно стать поводом для дальнейшего углубленного обследования с целью диагностики висцеральных признаков НДСТ, а также изучения родословной (для выявления наследственной отягощенности).

Литература

1. Кадурина, Т.И. Оценка степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей / Т.И. Кадурина, Л.Н. Абакумова // Мед. вестн. Север. Кавказа. — 2008. — № 2. — С. 15–20.

2. Мамбетова, А.М. Варианты диспластических синдромов при врожденной патологии органов мочевой системы у детей / А.М. Мамбетова, Р.А. Жетишев // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии : материалы 8-го Рос. конгр. — М., 2009. — С. 381–382.

3. Наследственные нарушения соединительной ткани : рекомендации Всерос. науч. о-ва кардиологов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2009. — Т. 8, № 6, прил. 5.

4. Кадурина, Т.И. Дисплазии соединительной ткани : рук. для врачей / Т.И. Кадурина, В.Н. Горбунова. — СПб. : Элби-СПб, 2009. — 704 с.

Поступила 08.11.2012

MARKERS OF CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA IN CHILDREN WITH MITRAL VALVE PROLAPSE

Piskun T.A.[1], Prilutskaya V.A.[1], Zinevich G.I.[2], Penyaz T.V.[1], Poznyak T.V.[1]

[1]Belarusian State Medical University;
[2]2-nd City Children's Hospital, Minsk, Belarus

Summary. The aim of investigation was to identify dysplastic syndrome in children with mitral valve prolapse in the control group. The study revealed that the phenotypic markers of connective tissue dysplasia occurred with equal frequency in both groups (61.5% and 53.8% respectively). Identification of external and locomotor markers should be a cause for further examination to diagnose visceral markers of connective tissue dysplasia.

Keywords: connective tissue dysplasia, mitral valve prolapse syndrome, hypermobility, phenotypic markers, small abnormalities of the heart.

ИНФОРМИРОВАННОСТЬ ПОДРОСТКОВ — ВАЖНЫЙ КОМПОНЕНТ ПРОГРАММЫ ПОЛОВОГО ВОСПИТАНИЯ

Пискунова О.Д. Шапель И.К. Дюлина Л.Д.

Минский государственный медицинский колледж, Минск, Беларусь

Резюме. Информированность подростков по вопросам взаимоотношения полов следует рассматривать как одну из основных мер сохранения репродуктивного здоровья молодого поколения. Сведения для подростков представляются подготовленными специалистами по принципу «равный — равному» в соответствии с возрастными потребностями и разработанной авторами тематической программой полового воспитания.

Ключевые слова: репродуктивное здоровье, факторы риска, психосексуальное развитие человека, программа полового воспитания.

Введение. Общеизвестно, что здоровье нации определяется состоянием здоровья лиц репродуктивного возраста и во многом зависит от условий роста и развития организма в подростковом периоде. Личность человека проявляется множеством способов, одним из которых является сексуальность. Она влияет на мысли, чувства, взаимодействие, действие и способствует той энергии, которая побуждает людей к поиску любви, контактов, тепла, близости и достижению, таким образом, психического и физического здоровья. Однако сексуальность может иногда выражаться таким образом, что здоровье человека ставится под угрозу [1]. В условиях отрицательного прироста населения и продолжения процесса постарения населения важная роль должна придаваться охране репродуктивного здоровья [2, 3].

По определению ВОЗ , репродуктивное здоровье— это состояние полного физического, умственного и социального благополучия, включая воспроизводство и гармонию психосоциальных отношений в семье.

По данным обследования учеными 132 девочек-подростков г. Минска, проведенного в 2006–2010 гг.[4], сексуальный дебют в этой группе произошел в 15,6±1,02 года, 18,5% девочек не осведомлены о существующих методах контрацепции, а 70,7% не применяли вообще контрацептивных средств. Несовершеннолетние пациенты в большинстве случаев (97,5%) считают возможными добрачные сексуальные отношения и наличие нескольких половых партнеров. Гинекологические заболевания выявлены у 48,2% девочек, причем наиболее часто встречались фоновые заболевания шейки матки 38,3% [4].

В настоящее время существует множество точек зрения по половому воспитанию подростков [5].

Цель работы: разработать программу по формированию личности подростка со стереотипом безопасного сексуального поведения.

Материалы и методы. Нами разработана обучающая программа по формированию ответственного репродуктивного поведения у подростков по принципу «равный — равному».

Результаты и их обсуждение. Авторы при разработке программы учитывали анатомо-физиологические особенности в развитии девочек и мальчиков, общую характеристику и манеру поведения раннего (9–14 лет) и позднего юношества (14–19 лет). Темы, предусмотренные программой, представлены в таблице.

Таблица — Программа по половому воспитанию для различных возрастных групп подростков

Цели изучения темы	Содержание темы
Сформировать знания по физиологии половых органов	Развитие и функция женских и мужских органов. Гигиенический уход
Установить взаимосвязи между поведением, личностными характеристиками и когнитивными показателями у подростков в возрасте 9–14 лет	Характеристика поведения, личностных особенностей и когнитивных показателей у подростков в возрасте 9–14 лет
Установить взаимосвязи между поведением, личностными характеристиками и когнитивными показателями у подростков в возрасте 14–19 лет	Характеристика поведения, личностных особенностей и когнитивных показателей у подростков в возрасте 14–19 лет
Сформировать знания по психосексуальному развитию	Психосексуальное развитие подростков
Сформировать знания по вопросам планирования семьи	Планирование семьи
Сформировать знания по вопросам профилактики ИППП	Профилактика ИППП
Сформировать знания о влиянии вредных привычек на функцию половой системы	Влияние вредных привычек на функцию половой системы

При изложении необходимых сведений применялись различные методики изложения материала: беседы, вопросы и ответы, фильмы, мультимедийные проекты, ток-шоу, презентации.

Обучение проводилось в небольших группах подростков 9–14 лет в форме бесед и демонстрации видеоматериалов.

Влияние вредных привычек на функцию половой системы в виде вопросов и ответов помогает решать вопросы озабоченности внешним видом и проявлениями прихосексуальной ориентации. Убедительно описание признаков полового развития и поведения при чтении художественных произведений, например рассказ И. Бунина «Легкое дыхание». Все вышеперечисленное помогает формированию положительного отношения к окружающему, развитию навыков общения подростков в различных условиях.

Формирование сексуальности представляет собой сложный процесс, начинающийся в эмбриональном периоде онтогенеза и заканчивающийся половой зрелостью.

Основной задачей при изложении темы по психосексуальному развитию является формирование у молодых людей ответственного отношения к своему здоровью, половой жизни, включая воздержание, к принятию осознанного решения и обучение умению сказать «нет». Повышение информированности подростков по вопросам взаимоотношения полов следует рассматривать как одну из основных мер сохранения репродуктивного здоровья молодого поколения.

Информация об ИПП передается в виде вопросов и ответов, фильмов, выдержками из литературных произведений.

В рамках ток-шоу «Быть или не быть» обсуждается тема незапланированной беременности в подростковом возрасте, ее прерывание либо сохранение.

После изучения каждой темы проводилось краткое тестирование, с помощью которого выяснялось, как подросток усвоил тему.

Выводы. Таким образом, программа полового воспитания, разработанная нами и осуществленная по принципу «равный — равному», является необходимой информацией для ориентации подростков в проблемах сохранения репродуктивного здоровья. Представление достоверной и полной информации о влиянии вредных привычек на репродуктивное здоровье побуждает молодых людей перестраиваться и вести себя ответственно, позволяет отдалить начало половой жизни, защитит активную молодежь от ИППП, включая ВИЧ-инфекцию, и от ранней беременности.

Литература

1. Гуринович, Л.Н. Проблемы нежелательной беременности у подростков в Республике Беларусь / Л.Н. Гуринович // Охрана репродуктивного здоровья подростков : сб. науч.-практ. материалов. — Минск, 2000. — С. 8–10.

2. Капустин, Д.З. Молодежный секс : науч.-попул. изд. для молодежи / Д.З. Капустин. — Минск : МП Редакция газеты частный детектив, 1997. — 166 с.

3. Консультирование подростков и молодежи по вопросам репродуктивного здоровья : пособие для врачей и сред. мед. персонала / Фонд ООН в обл. народонаселения ; Н.Е. Акола [и др.]. — Минск, 2006. — 195 с.

4. Можейко, Л.Ф. Клинические и социальные аспекты у девочек-подростков, прерывающих беременность в ранние и поздние сроки гестации / Л.Ф. Можейко, Е.В. Новикова // Репродуктивное здоровье в Беларуси. — 2010. — № 3. — С. 48–53.

5. Половое воспитание: воспитательная программа для учащихся старших классов /сост. Е.К. Бретун. — Тара, 2010 [Элекронный ресурс]. — Режим доступа : http://nsportal.ru. — Дата доступа : 04.01.2011.

Поступила 08.11.2012

ADOLESCENTS' AWARENESS IS AN IMPORTANT COMPONENT OF SEX EDUCATION

Piskynova O.D., Shapel I.K., Dulina L.D.

Minsk State Medical College, Minsk, Belarus

Summary. The knowledge of adolescent gender relations should be one of the main measures for reproductive health of young people. They need the information carried by trained professionals in the author's education programs.

Keywords: reproductive health, risk factors, psychosexual development rights, sex education program.

ПРИЧИНЫ НЕОНАТАЛЬНОЙ ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИИ У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ В РАННЕМ НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Платонова О.А.[1], Саржевская Е.А.[2], Альферович Е.Н[1]., Абражевич Т.Г.[2], Литовченко Ю.Е.[2]

[1]Белорусский государственный медицинский университет;
[2]6-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь

Резюме. Неонатальная гипербилирубинемия у доношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде обусловлена патологическим течением беременности у их матерей. Проведено клинико-лабораторное обследование новорожденных детей с неонатальной гипербилирубинемией и лечение методом фототерапии.

Ключевые слова: неонатальная гипербилирубинемия, доношенные новорожденные фототерапия.

Введение. Одним из наиболее частых метаболических расстройств, выявляемых у доношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде, является повышение сывороточной концентрации билирубина. Увеличение его уровня более 256 мкмоль/л считается патологическим, оценивается как неонатальная гипербилирубинемия и диагностируется, согласно МКБ X, в рубрике P58 «Неонатальная желтуха, обусловленная различными причинами».

С одной стороны, неонатальная гипербилирубинемия может быть признаком ряда врожденных и перинатальных заболеваний, с другой стороны, значительное увеличение концентрации неконьюгированного (свободного) билирубина может иметь самостоятельное патологическое значение.

Среди неонатологов традиционно признается положение, что опасность высоких концентраций билирубина заключается в нейротоксичности его непрямой фракции. Однако в настоящее время научно установлены и другие токсические эффекты этого биологического субстрата. Неконьюгированный билирубин, являясь липотропным веществом, в повышенных концентрациях может оказывать токсический эффект на почки, поджелудочную железу, сердце, изменять реологические свойства крови.

Высокие концентрации неконьюгированного билирубина вызывают нарушение функционального состояния миокарда левого желудочка, что требует соответствующей терапии [1]. Некоторые исследователи указывают на возможность воздействия этой фракции билирубина на мембрану гепатоцита. Имеются сведения также, что концентрация неконьюгированного билирубина в сыворотке крови более 255 мкмоль/л оказывает угнетающее влияние на иммунитет ребенка [2].

Следовательно, при неонатальной гипербилирубинемии существует угроза билирубиновой интоксикации организма новорожденного ребенка. Это диктует необходимость своевременной клинико-лабораторной диагностики неонатальных желтух с целью проведения лечебно-профилактических мероприятий, направленных на предупреждение и уменьшение степени гипербилирубинемии в раннем неонатальном периоде.

Материал и методы исследования. Проведен анализ акушерского анамнеза и клинико-лабораторного обследования 42 доношенных новорожденных с неонатальной гипербилирубинемией в раннем неонатальном периоде. Статистический анализ выполнен с использованием общепринятых методов статистики.

Результаты исследования и обсуждение. На основании акушерского анамнеза и клинико-лабораторных данных новорожденные разделены 2 группы:

I группа: доношенные новорожденные, родились в сроке беременности 259–267 дней (37–38 недель) с признаками морфофункциональной незрелости (МФН);

II группа: доношенные новорожденные, родились в сроке гестации 266–280 дней (38–40–42 недели).

Доношенные новорожденные, которые родились в сроке беременности 259–267 дней (37–38 недель) имели признаки морфофункциональной незрелости, соответствующие сроку гестации.

При анализе материнского анамнеза установлено, что первородящих женщин было 14 (54%), повторнородящих — 12 (46%). Экстрагенитальная патология отмечена у каждой четвертой женщины (6 случаев, или 23%). Патологическое протекание беременности было обусловлено следующими осложнениями:

– угроза прерывания беременности и преждевременных родов (9 случаев — 34,5%);

– ОПГ-гестоз I и II половины беременности (6 случаев — 23%);

– хроническая фето-плацентарная недостаточность (3 случая — 11,5%);

– гепатоз беременных (2 случая — 7,6%).

Осложненное протекание интранатального периода было связано с преждевременным излитием околоплодных вод (5 случаев — 19,2%) и дискоординацией родовой деятельности (4 случая — 15,3%).

Через естественные родовые пути родилось 19 детей (73%), путем кесарева сечения —7 (27%). Состояние всех новорожденных было удовлетворительным, оценка по шкале Апгар через 1–5 мин. составила соответственно 8,03±0,04 и 8,63±0,06 балла.

При оценке параметров физического развития по перцентильным кривым внутриутробного развития масса тела составила 3250±180,5 г, длина тела — 51±0,12 см, окружность головы — 35±0,20 см. Оценка параметров морфологической степени зрелости, проведенная всем новорожденным при рождении по шкале Петрусса, соответствовала сроку гестации (37–38 недель).

Младенцы с признаками морфофункциональной незрелости, родившиеся через естественные родовые пути, были приложены к груди в родзале, находились на совместном пребывании с матерями и кормились по требованию. Большинство новорожденных, появившихся путем кесарева сечения, находились на грудном вскармливании (16 случаев — 61,5%) и незначительная часть (10 случаев — 38,5%) получала смешанное вскармливание (грудь матери + докорм смесью «Беллакт») вследствие сниженной лактации у их матерей. Транзиторная потеря массы тела (до 6% — 14 случаев (54%) и 6–8% — 12 случаев (46%)) у новорожденных с МФН была в пределах допустимой нормы.

Клиническая визуализация желтушной окраски кожных покровов у новорожденных с МФН отмечена на 2 сутки жизни, что соответствовало проявлению транзиторной физиологической желтухи. Однако интенсивность и степень выраженности желтушного синдрома на 3–4 сутки превышали допустимый физиологический уровень, вследствие чего всем детям было проведено лабораторное обследование.

При лабораторном обследовании в общем анализе крови не выявлено признаков гемолиза. В биохимическом анализе отмечен повышенный уровень непрямого билирубина — 264 мкмоль/л, прямая фракция — 6 мкмоль/л, АЛТ — 24 ЕД/л, АСТ — 40 ЕД/л, ЩФ — 250 ЕД/л, общий белок — 64,7 г/л.

Учитывая срок гестации и клинико-лабораторные критерии, у обследованных детей была диагностирована неонатальная желтуха, обусловленная морфофункциональной незрелостью.

Неонатальная гипербилирубинемия в данном случае имела место вследствие выраженных особенностей в протекании метаболизма билирубина у доношенных «незрелых» новорожденных.

В патогенезе транзиторной неонатальной гипербилирубинемии для всех доношенных новорожденных характерно повышенное образование билирубина вследствие относительной «незрелости» эритропоэза (укороченная «жизнь» эритроцитов — 70–90 дней), увеличение образования билирубина из неэритроцитарных гемопротеинов (миоглобин, каталаза, пероксидаза, цитохромы), выраженная функциональная незрелость печени (значительно замедлен процесс коньюгации) и особенности в энтерогепатогенной циркуляции билирубина [3].

Однако при укорочении срока гестации (37–38 недель) эти особенности в протекании метаболизма билирубина более выражены. Поэтому доношенным новорожденным с признаками морфофункциональной незрелости необходимо

проводить клинико-лабораторный контроль параметров уровня билирубина и своевременную терапию неонатальной гипербилирубинемии.

Вторую клиническую группу составили доношенные новорожденные (16 детей), у которых неонатальная желтуха развилась на фоне полицитемии. При этом 12 детей родились в сроке беременности 266–280 дней (38–40 недель), 4 ребенка (25%) — переношенными в сроке гестации более 294 дней.

Анализ материнского анамнеза выявил следующие осложнения течения беременности:

– угроза прерывания беременности (11 случаев — 68%);

– хроническая фетоплацентарная недостаточность (8 случаев — 50%);

– ОПГ-гестоз I и II половины беременности (7 случаев — 43,7%).

Первые роды отмечены у большинства женщин (62,5%), повторные — у 37,5%. Через естественные родовые пути родились 14 детей (87%), путем кесарева сечения — 2.

Все дети родились доношенными в удовлетворительном состоянии. Оценка по шкале Апгар через 1–5 мин. составила соответственно 8,06±0,07 и 8,93±0,04 балла. Параметры физического развития при рождении (масса тела — 3397,7±108,9 г, длина тела —52,2±0,49 см, окружность головы — 35,5±0,64 см) соответствовали сроку гестации. И только 3 детей родились маловесными к сроку гестации (масса тела — 2683±102 г, длина тела — 49±0,54 см, окружность головы — 33,4±0,44 см). Все новорожденные находились на грудном вскармливании, транзиторная потеря массы тела составила 6,8±0,64%.

Желтушная окраска кожных покровов, обусловленная непрямой гипербилирубинемией, отмечена у большинства новорожденных (82%) на 3 сутки и у 7 (17%) детей на 4 сутки. Интенсивность и степень выраженности желтушного синдрома превышала физиологический уровень.

При лабораторном обследовании в общем анализе крови выявлен повышенный уровень капиллярного гемоглобина (252±9,1 г/л) и венозного гематокрита (более 0,68±0,03%). В биохимическом анализе на 3–4 сутки уровень общего билирубина составил 273±26,5 мкмоль/л, прямая фракция — 8,2±1,69 мкмоль/л.

Клинические проявления синдрома полицитемии у этих детей отсутствовали. На основании клинико-лабораторных данных диагностирована неонатальная желтуха, обусловленная полицитемией.

Одним из перинатальных факторов увеличенного эритропоэза у плода является повышение уровня эритропоэтина вследствие прямого действия внутриутробной гипоксии или нарушение регуляции его продукции. В данном случае плацентарная недостаточность была причиной внутриутробной гипоксии. В частности, она явилась этиологическим фактором полицитемии у переношенных новорожденных и у маловесных детей к сроку гестации [4].

Всем новорожденным (I и II клинических групп) с установленной неонатальной гипербилирубинемией была проведена фототерапия с помощью аппарата «Малыш» и инфузионная терапия.

Метод фототерапии — наиболее эффективный метод консервативной терапии желтух у новорожденных. Положительный эффект фототерапии за-

ключается в увеличении экскреции билирубина из организма в основном через кишечник, и метаболиты частично выводятся через мочу. Эффективность фототерапии повышается при сочетании с инфузионной терапией с целью коррекции водно-электролитного баланса, стимуляции диуреза и более активного выведения водорастворимых фотодериватов и фотоизомеров билирубина [3].

У доношенных новорожденных, которые переносили неонатальную желтуху, обусловленную морфофункциональной незрелостью, на фоне проводимой терапии уровень непрямого билирубина снизился до 170±15,4 мкмоль/л.

У доношенных новорожденных, у которых диагностирована неонатальная желтуха, обусловленная полицитемией, уровень непрямого билирубина снизился до 190±20,5 мкмоль/л. На фоне проведенной терапии состояние детей нормализовалось и на 8–9 сутки они были выписаны домой под наблюдение участкового педиатра.

Заключение

1. Причиной неонатальной гипербилирубинемии у доношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде явилась функциональная незрелость печени, обусловленная сроком гестации (37–38 недель), и полицитемия, развившиеся на фоне патологического протекания беременности у их матерей (хронической фетоплацентарной недостаточности и внутриматочной гипоксии).

2. В периоде ранней неонатальной адаптации доношенные новорожденные с признаками морфофункциональной незрелости и полицитемией нуждаются в клинико-лабораторном контроле протекания желтушного синдрома и в своевременном проведении лечения методом фототерапии.

Литература

1. Прахов, А.В. Болезни сердца плода и новорожденного ребенка / А.В. Прахов, В.А. Гапоненко, Е.Г. Игнашина. — Н. Новгород : НГМА, 2001. — 188 с.

2. Неонатология. Национальное руководство / А.Г. Антонов [и др.] ; гл. ред. Н.Н. Володин. — М. : Гэотар-Медиа, 2007. — 848 с.

3. Шабалов, Н.П. Неонатология : учебник для врачей и студентов мед. вузов / Н.П. Шабалов. — СПБ. : Спец. лит., 2004. — Т. 1. — 495 с. ; Т. 2. — 506 с.

4. Гомелла, Т.Л. Неонатология : пер. с англ. / Т.Л. Гомелла, М.Д. Каннигам. — М. : Медицина, 1998. — 640 с.

Поступила 08.11.2012

CAUSES OF NEONATAL HYPERBILIRUBINEMIA IN TERM INFANTS IN THE EARLY NEONATAL PERIOD

Platonova O.A.[1], Sargevskaa E.A.[2], Alferovich E.N.[1], Abragevich T.G.[2], Litovchenko U.E.[2]

[1]Belarusian State Medical University;
[2] City Clinical Hospital № 6, Minsk, Belarus

Summary. There was studied neonatal hyperbilirubinemia in term infants in the early neonatal period due to abnormal pregnancy in their mothers. There was done clinical and laboratory examination of newborns with hyperbilirubinemia treated with phototherapy.

Keywords: full-term newborn, neonatal hyperbilirubinemia, phototherapy.

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ТУБЕРКУЛИНОДИАГНОСТИКИ

Позднякова А.С.[1], Хитева Е.С.[1], Катибникова Е.И.[1], Горбач Л.А.[2]

[1]Белорусская медицинская академия последипломного образования;
[2]Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
Минск, Беларусь

Резюме. В статье представлены результаты оценки туберкулиновых проб Манту у 150 детей с туберкулезом, определена степень выраженности туберкулиновой реакции в зависимости от клинической формы заболевания, наличия или отсутствия контакта со взрослым пациентом с туберкулезом. Установлена высокая информативность метода туберкулинодиагностики для выявления туберкулеза органов дыхания у детей в условиях высокой заболеваемости туберкулезом взрослого населения республики, а также при высокой степени специфической сенсибилизации организма ребенка.

Ключевые слова: туберкулин, туберкулиновая чувствительность, дети, пациент с туберкулезом.

Введение. Изменение качественных показателей туберкулеза происходит у детей на фоне неблагоприятных факторов медико-социального характера [1]. Наиболее частым фактором риска развития и неблагоприятного течения болезни является эпидемиологический фактор — контакт с пациентом с туберкулезом. Вероятность инфицирования и заболевания детей, находящихся в тесном контакте со взрослым пациентом с туберкулезом, очень велика [2, 3]. В 2011 г. в Беларуси заболеваемость туберкулезом составила 41,1 на 100 000 населения, туберкулезом заболело 3900 человек. Заболеваемость детей в возрасте до 18 лет составила в 2011 г. 3,6 на 100 000 детского населения**.** Негативные эпидемиологические тенденции по туберкулезу в Беларуси в настоящее время связаны с ростом и широким распространением туберкулеза с лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза. Лекарственная резистентность микобактерий туберкулеза является одним из основных факторов, ограничивающих эффективность противотуберкулезной терапии [4]. Среди заболевших туберкулезом детей и подростков преобладают пациенты из семейного и родственного контакта с пациентом с туберкулезом [5, 6].

С целью выявления инфицированных микобактериями туберкулеза детей и проведения среди них необходимых профилактических мероприятий для предупреждения заболевания туберкулезом самым эффективным является метод туберкулинодиагностики. Важную роль туберкулинодиагностики в раннем выявлении туберкулеза у детей и подростков отмечают многие авторы [1, 3, 6]. В литературе имеется много противоречивых данных о чувствительности к туберкулину инфицированных детей и детей с туберкулезом в зависимости от состояния их здоровья, влияния эндогенных и экзогенных факторов [2, 5].

Цель исследования: определение диагностической значимости метода туберкулинодиагностики для выявления туберкулеза у детей в условиях высокой заболеваемости туберкулезом взрослого населения.

Материалы и методы. Проведен анализ туберкулиновой чувствительности по результатам проб Манту с 2 ТЕ туберкулина ППД-Л в стандартном разведении у 150 детей с туберкулезом, находившихся на стационарном лечении в детско-подростковом отделении ГУ «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии». Степень выраженности туберкулиновой реакции оценивалась в зависимости от клинической формы туберкулеза, первичного (вираж туберкулиновой реакции) или давнего (более 1 года с момента виража) инфицирования микобактериями туберкулеза, наличия сопутствующих заболеваний и контакта с взрослым пациентом с туберкулезом.

Результаты и обсуждение. Анализ структуры клинических форм туберкулеза у детей позволил установить преобладание первичного туберкулезного комплекса, который регистрировался у 44 детей (29,3%). Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов составил 17,8%, туберкулезный плеврит — 7%, туберкулез периферических лимфатических узлов — 17,4%, туберкулезный менингит — 3,5%, костно-суставной туберкулез — 5% в структуре клинических форм туберкулеза у детей.

К распространенным формам первичного туберкулеза относится первичный туберкулезный комплекс, который имеет более тяжелое течение и чаще других форм заболевания может иметь осложнения. Данная форма туберкулеза у 48% детей сопровождалась гиперергической (папула более 17 мм) и у 17,6% выраженной нормергической (папула 15–16 мм) реакцией на туберкулин. Низкую туберкулиновую реакцию имели только 17% детей с первичным туберкулезным комплексом. Такое же преобладание высокой и гиперергической чувствительности к туберкулину было характерно и для других форм первичного туберкулеза, за исключением туберкулезного менингита, при котором у 60% пациентов отмечалась низкая туберкулиновая реакция. При туберкулезе периферических лимфатических узлов у 37,5% детей реакция на туберкулин проявлялась папулой размером до 9 мм. Анергия, как результат вторичной иммунной недостаточности при тяжелых проявлениях туберкулеза, была отмечена у пациентов с менингитом и у одного пациента с туберкулезом костно-суставной системы.

Вторичные формы туберкулеза у детей, развившиеся на фоне давнего инфицирования микобактериями туберкулеза, были диагностированы у 29 детей (19,3%) с преобладанием инфильтративного туберкулеза у 19 детей (65,5%). Данные формы туберкулеза у детей развивались также с более частой регистрацией гиперергической и выраженной нормергической реакции на туберкулин (инфильтративный туберкулез — у 58,2% детей, очаговый туберкулез — у 55,5% детей).

Заболевание на фоне первичного инфицирования имели 59 детей (36%), с давним инфицированием — 96 детей (64%). Наиболее часто вираж сопровождался развитием заболевания у детей в возрасте от 4 до 6 лет — 40%, в возрасте от с 7 до 14 лет — у 32% и у детей раннего возраста — в 28% случаев. Высокий удельный вес заболевших детей раннего возраста обусловлен более частой регистрацией среди них пациентов, контактирующих со взрослыми пациентами с туберкулезом — 35 детей (25%). У 9 детей раннего возраста (38%) установлен семейный контакт с пациентом, выделяющим лекарственно-

устойчивый штамм микобактерий туберкулеза, что определяло отсутствие эффекта от химиопрофилактики при первичном инфицировании и развитие заболевания с высокой выраженностью туберкулиновой реакции. Изучение степени специфической сенсибилизации по реакции на туберкулин у заболевших детей раннего возраста позволило установить высокую и гиперергическую туберкулиновую реакцию у 64,3% детей, низкую — у 35,7%. Высокая сенсибилизация преобладала у детей из контакта с пациентом с туберкулезом, что было обусловлено длительностью пребывания ребенка в условиях семейного контакта. У больных детей в возрасте до 3 лет из здорового окружения чаще регистрировались низкая и умеренная нормергическая реакции на туберкулин — в 66,6% случаев и достоверно реже заболевание сопровождалось гиперергической туберкулиновой реакцией — в 20,0% случаев.

Из общего числа заболевших 77 детей (51,4%) были из контакта с пациентом с туберкулезом, 73 пациента (48,6%) — из здорового окружения. По степени выраженности туберкулиновой реакции у заболевших детей из контакта с пациентом с туберкулезом и из здорового окружения преобладала гиперергическая реакция на туберкулин, которая была зарегистрирована у 27 (37,5%) и у 24 детей (35,0%) соответственно. Выраженная нормергическая реакция сопровождала развитие заболевания туберкулезом у 14% пациентов из контакта с пациентом с туберкулезом и 13% детей из здорового окружения. На фоне низкой туберкулиновой чувствительности только у 15–18% детей развивался туберкулез (рисунок 1).

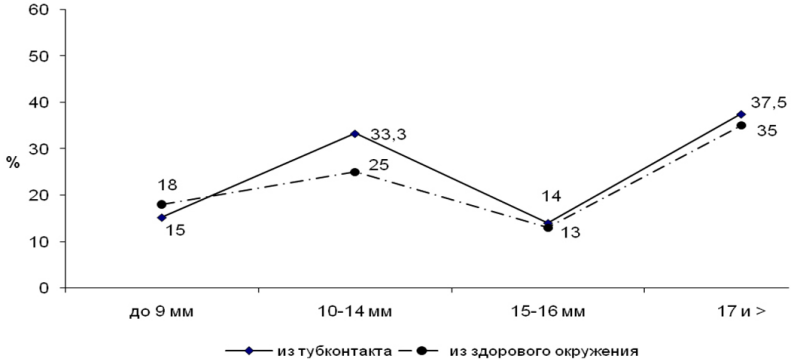


Рисунок 1 — Выраженность туберкулиновой реакции у детей с туберкулезом, проживавших в контакте с взрослыми пациентами с туберкулезом и из здорового окружения (%)

Сопутствующую патологию имели 77 детей (55%) и при этом у них в 54% случаев отмечались гиперергические и выраженные нормергические реакции на туберкулин, что указывало на высокую степень сенсибилизации организма ребенка при наличии медицинских факторов риска. Папула размером до 9 мм регистрировалась только у 17 (11,3%) заболевших туберкулезом детей с интеркуррентными заболеваниями.

При сравнительном анализе степени выраженности туберкулиновой чувствительности у детей с внелегочным туберкулезом и туберкулезом органов дыхания была отмечена достоверная разница в специфической реактивности детей этих двух групп на туберкулин (рисунок 2).

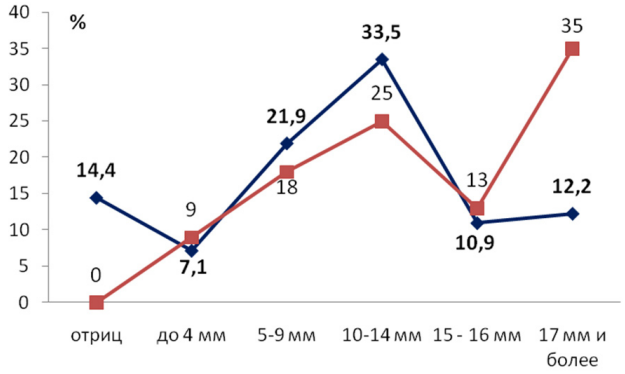


Рисунок 2 — Степень выраженности туберкулиновой реакции у детей с внелегочным туберкулезом и туберкулезом органов дыхания

Дети с туберкулезом органов дыхания чаще всего имели гиперергическую и высокую нормергическую реакции, которые регистрировались при развитии заболевания туберкулезом у 48% пациентов, в то время как аналогичная степень ответа на туберкулин выявлялась только у 23% пациентов с внелегочным туберкулезом.

У пациентов с туберкулезом органов дыхания не было отмечено отрицательного туберкулинового ответа, который имели 14,4% пациентов с внелегочным туберкулезом. Дети с анергией при развитии внелегочного туберкулеза не могли быть выявлены основным методом ранней диагностики — туберкулинодиагностикой. В то же время туберкулинодиагностика была определяющим методом выявления заболевания у детей с туберкулезом органов дыхания. По выраженному туберкулиновому ответу на пробу Манту заболевание туберкулезом выявлялось у детей на начальных стадиях.

Заключение. Таким образом, проведенное исследование позволило установить, что в период развития туберкулеза органов дыхания у детей чаще регистрируется выраженная реакция на туберкулин, что определяет высокую информативность туберкулинодиагностики для своевременного выявления заболевания с поражением органов дыхания. Доказано, что при внелегочной локализации туберкулеза из-за особой реактивности ребенка туберкулинодиагностика имеет низкую информативность для своевременного выявления заболевания.

Литература

1. Аксенова, В.А. Инфицированность и заболеваемость туберкулезом детей, как показатель общей эпидемиологической ситуации по туберкулезу в России / В.А. Аксенова // Пробл. туберкулеза. — 2002. — № 1. — С. 6–9.

2. Васильева, Е.Б. Клиническая и эпидемиологическая характеристика туберкулеза у детей раннего возраста / Е.Б. Васильева, А.В. Мосина // Пробл. туберкулеза и болезней легких. — 2008. — № 11. — С. 24–28.

3. Мушкин, А.Ю. Костно-суставной туберкулез: современная ситуация и прогноз / А.Ю. Мушкин // Пробл. туберкулеза и болезней легких. — 2007. — № 1. — С. 13–16.

4. Принципы проведения превентивной химиотерапии у детей и подростков из 6 группы диспансерного учета / Е.С. Овсянкина [и др.] // Пробл. туберкулеза и болезней легких. — 2007. — № 8. — С. 25–28.

5. Особенности иммунного и цитокинового статуса у больных лекарственно устойчивым туберкулезом органов дыхания / Е.М. Скрягина [и др.] // Известия НАН Беларуси. Серия медицина. — 2007. — № 2. — С. 40–45.

6. Туберкулез у детей и подростков : рук. / под ред. О.И. Король, М.Э. Лозовского. — СПб. : Питер, 2005. — 432 с.

Поступила 12.11.2012

DIAGNOSTIC IMPORTANCE OF TUBERCULIN SKIN TEST

Pozdnyakova A.S.[1], Hiteva E.S.[1], Katibnikova E.I.[1] , Gorbach L.A.[2]

[1]Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education;
[2]Republican Scientific Practical Centre «Mother and Child»,
Minsk, Belarus

Summary. The article presents the results of tuberculin skin test in 150 patients with tuberculosis, the degree of expression of tuberculin reaction, depending on the clinical form of disease, the conditions of the presence or absence of contact with adult tuberculosis patients.

Keywords: tuberculin, tuberculin sensitivity, children, tuberculosis patient.

ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА ПРИ РОЖДЕНИИ

Прилуцкая В.А.[1], Король Е.Л. [1], Свирская О.Я.[2]

[1]Белорусский государственный медицинский университет;
[2]Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
Минск, Беларусь

Резюме. Для выявления особенностей физического развития (ФР) недоношенных детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении проанализированы особенности становления антропометрических показателей у 31 пациента с применением нормограмм внутриутробного роста. Среди недоношенных детей с ЭНМТ при рождении и с гестационным возрастом до 32–33 недель высок удельный вес пациентов со ЗВУР при рождении (41,94%). В практике выхаживания данной категории детей для их гармоничного ФР имело значение наличие сепсиса, бронхо-легочной дисплазии (БЛД), внутричереп-

ных кровоизлияний. К моменту выписки из стационара у 66,67% обследованных младенцев показатели ФР находились в области низких и очень низких величин (ниже 10 перцентиля). Выявленные особенности ФР недоношенных детей с ЭНМТ обосновывают необходимость разработки индивидуальных программ выхаживания и реабилитации.

Ключевые слова: недоношенные новорожденные, дети, экстремально низкая масса тела, физическое развитие, нормограммы.

Введение. Основой составления программ реабилитации детей, родившихся преждевременно, является оценка физического развития, одного из основных показателей комплексной оценки здоровья. По современным представлениям, ФР — совокупность морфологических и функциональных свойств организма, характеризующих процесс его роста и созревания [1]. В странах постсоветского пространства для оценки параметров ФР недоношенных детей при рождении традиционно используются таблицы Г.М. Дементьевой 1984 г. [2]. Для оценки ФР недоношенных новорожденных детей в европейских странах ранее применялись диаграммы роста плода Babson и Benda 1976 г., которые имели ряд недостатков (небольшая по размеру выборка для исследования и данные, которые начинались с 26 недели гестационного возраста (ГВ)). На основе данных диаграмм в 2003 г. был составлен обновленный график внутриутробного роста плода Tanis R. Fenton [3], базирующийся на существенно большей выборке новорожденных для исследования, данные кривых начинались с 22 (до 50) недели ГВ и массы тела 500 г. Данные диаграммы применяют для оценки ФР на всех этапах выхаживания недоношенных новорожденных с ЭНМТ в ряде государств. Исследованиями последнего десятилетия доказана важность оценки антропометрических показателей как при рождении, когда они отражают особенности внутриутробного развития и тяжесть состояния на момент начала программы выхаживания таких детей, так и в динамике постнатального развития, когда важно определение эффективности выбранных программ [4, 5].

Цель исследования — комплексная оценка ФР недоношенных новорожденных детей с ЭНМТ при рождении для оптимизации лечебно-диагностических протоколов ведения данной категории пациентов.

Материалы и методы исследования. Нами обследован 31 недоношенный новорожденный ребенок с ЭНМТ при рождении. Все пациенты были рождены в роддоме, получали стационарное лечение в отделении интенсивной терапии и реанимации (ОИТР) и отделении выхаживания недоношенных РНПЦ «Мать и дитя» в г. Минске в 2011 г. Среди обследованных детей было 13 девочек и 18 мальчиков. Средний вес при рождении у девочек (Д) составил 0,881±0,114 (диапазон 0,670÷0,990) кг, у мальчиков (М) — 0,869±0,121 (диапазон 0,645÷0,990) кг. Средний гестационный возраст Д составил 28,5±0,65 (диапазон 25÷33) недели, М — 27,0±0,53 (диапазон 23÷31) недели (таблица). Средний возраст матерей у Д 27,1±1,588 (диапазон 19÷ 31) года, у М — 31,0±1,249 (диапазон 21÷43) года.

Таблица — Масса тела при рождении и гестационный возраст недоношенных детей с ЭНМТ

Группа	Масса тела при рождении, кг			Гестационный возраст, нед.		
	M±m	min	max	M±m	min	max
Д	0,881±0,114	0,670	0,990	28,5±0,65	25	33
М	0,869±0,121	0,645	0,990	27,0±0,53	23	31

Оценка по шкале Апгар на 1–5 минутах 6 баллов и ниже отмечена у всех детей. Все пациенты получили терапию сурфактантом, в первые сутки после рождения находились на ИВЛ. Новорожденные получали нутритивную поддержку смесями «Пре-НАН», «Фрисопре». На момент начала энтеральной нагрузки все младенцы имели частичное парентеральное питание.

Методологической основой исследования являлся системный анализ. Использовали следующие методы: анализ медицинской документации (метод выкопировки): история болезни (форма 003/у), история развития новорожденного ребенка (097/у); клинический осмотр с измерением антропометрических показателей (согласно стандартным методикам); статистическая обработка полученных данных методами параметрической и непараметрической статистики. Для оценки ФР использованы нормограммы внутриутробного роста плода. Нормативы Tanis R. Fenton (Department of Health Sciences, Canada, 2003) представляют собой нормограммы для оценки массы тела, длины тела и окружности головы у новорожденных с 22 до 50 недель гестационного возраста [5]. Обработка полученных данных осуществлялась с использованием стандартного пакета программ статистического анализа Windows 2003 Microsoft Excel.

Результаты исследования и обсуждение. Анамнез большинства матерей был отягощен как в плане неблагоприятного течения и исходов предыдущих беременностей, так и нарушением состояния здоровья в период данной беременности (хронические соматические и инфекционно-воспалительные заболевания урогенитальной системы, эндокринная патология). Течение беременности и родов также было отягощено (высокая частота угрозы прерывания беременности, начиная с ранних сроков, токсикозы беременности, кровотечения в родах и длительный безводный период).

Существенная доля обследованных детей имела задержку внутриутробного роста (41,94%). Среди Д выявлено маленьких к сроку гестации 38,46%, маловесных к сроку гестации — 15,38%; среди М маленьких к сроку гестации — 12,51%, маловесных к сроку гестации — 12,51% (рисунок 1).

Общая потеря массы тела к 7 суткам жизни более 10% от уровня исходной чаще встречалась у недоношенных девочек (69,21%), чем у мальчиков (47,10%) (рисунок 2) (P>0,05).

Начало стабильной прибавки массы тела отмечалось раньше среди Д — 9,6±3,1, диапазон 5÷14 (суток), по сравнению с М — 11,59±5,47, диапазон 7÷21 (суток). Среднесуточная прибавка массы тела у недоношенных новорожденных менее 12 г/кг/сутки у мальчиков отмечалась в 47,31%, а у девочек примерно в 2 раза реже — в 23,14%.

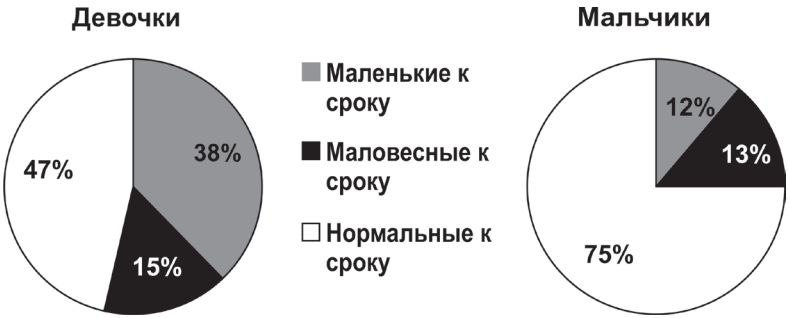


Рисунок 1 — Оценка физического развития новорожденных при рождении

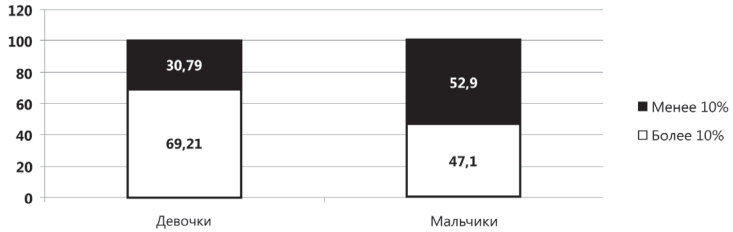


Рисунок 2 — Общая потеря массы тела к 7 суткам жизни у новорожденных с ЭНМТ, %

Среди Д наиболее часто выявлены внутричерепные кровоизлияния (ВЧК) различной степени (66,71%) и БЛД (25,01%), в группе М — БЛД (58,82%) и открытый артериальный проток (ОАП) (16,67%). Частота врожденного сепсиса незначительно превалировала у мальчиков (23,53%) по сравнению с девочками (16,71%) (рисунок 3). Средняя продолжительность пребывания пациентов с ЭНМТ при рождении в стационаре и в ОИТР была больше у мальчиков (в стационаре — 90,88±17,70 суток; в ОИТР — 52± 4,89 суток) по сравнению с девочками (в стационаре — 72,08± 12,74 суток; в ОИТР — 42±3,81 суток).

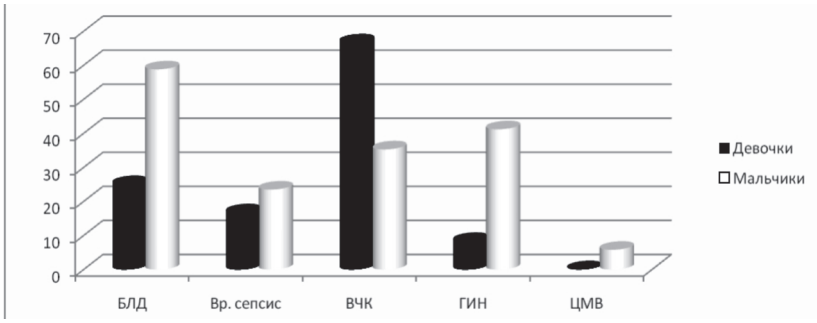


Рисунок 3 — Частота встречаемости патологии у недоношенных новорожденных с ЭНМТ, %

Гастроинтестинальные нарушения (ГИН) достоверно чаще встречались (P<0,05) у мальчиков (58,82%), чем у девочек (15,34%) (рисунок 4).

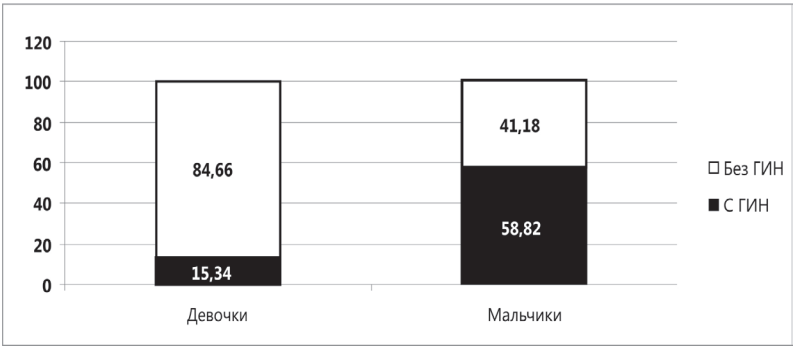


Рисунок 4 — Частота гастроинтестинальных нарушений у недоношенных новорожденных с ЭНМТ, %

К моменту выписки из стационара у 66,67% обследованных недоношенных новорожденных показатели ФР находились в области низких и очень низких величин (ниже 10 перцентиля).

Для наглядности приводим данные по использованию нормограмм физического развития. На рисунке 5 представлена относительно неблагоприятная модель «набора веса» мальчика Н., на всех этапах выхаживания данного недоношенного ребенка с ЭНМТ масса тела пациента находилась в области очень низких значений (менее 3 перцентиля).

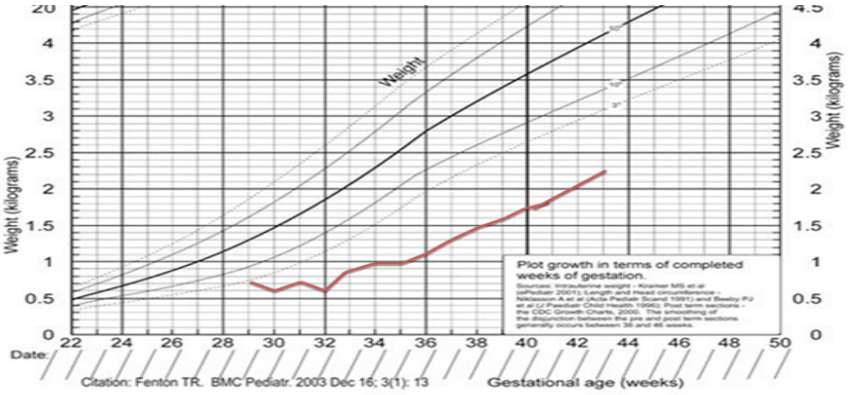


Рисунок 5 — Модель «набора веса» пациента Н.

На рисунке 6 отражена относительно благоприятная модель «набора веса» пациента М., которая характеризуется стабильной динамикой антропометрических показателей на всем протяжении выхаживания в стационаре.

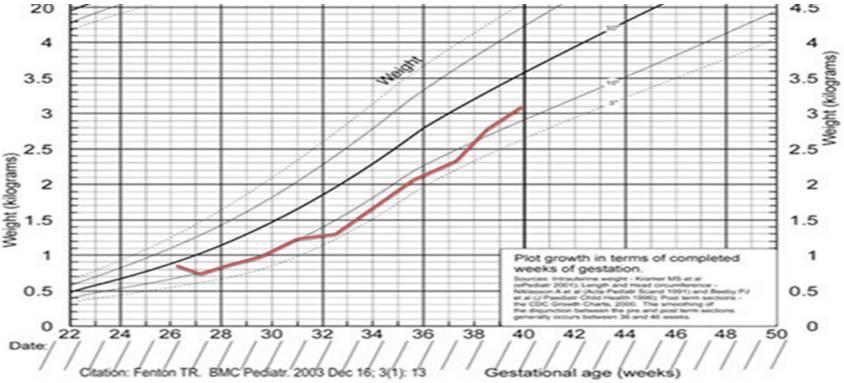


Рисунок 6 — Модель «набора веса» пациента М.

Таким образом, использованные в ходе исследования нормограммы внутриутробного роста являются удобным клиническим инструментом для оценки ФР у новорожденных с ЭНМТ при рождении, позволяющим проводить еженедельный учет динамики антропометрических показателей пациентов.

Заключение

1. Существенная доля недоношенных детей с ЭНМТ при рождении и ГВ до 32–33 недель имела задержку внутриутробного роста (41,94%).

2. Частота выявления маленьких и маловесных к сроку у недоношенных детей с ЭНМТ была существенно выше среди обследованных девочек (53,84%). Убыль массы тела более 10% от массы тела при рождении встречалась чаще среди новорожденных женского пола (69,21%). Гастроинтестинальные нарушения достоверно чаще встречались у мальчиков (58,82%), чем у девочек (15,34%).

3. В практике выхаживания недоношенных новорожденных с ЭНМТ для гармоничного ФР младенцев имело значение наличие сепсиса, БЛД, внутричерепных кровоизлияний.

4. К моменту выписки из стационара у 66,67% обследованных недоношенных новорожденных показатели ФР находились в области низких и очень низких величин (ниже 10 перцентиля).

5. Нормограммы внутриутробного роста являются удобным клиническим инструментом для оценки ФР у новорожденных с ЭНМТ при рождении.

6. Выявленные особенности ФР недоношенных детей с ЭНМТ обосновывают необходимость разработки индивидуальных программ нутритивной поддержки, терапии и реабилитации для данной категории пациентов.

Литература

1. Шабалов, Н.П. Неонатология : учеб. пособие в 2-х т. / Н.П. Шабалов. — М. : МедПресс-информ, 2006. — Т. 1. — 608 с.

2. Дементьева, Г.М. Профилактическая и превентивная неонатология. Низкая масса тела при рождении. Гипоксия плода и новорожденного : лекция для врачей / Г.М. Дементьева. — М. : МГМУ, 1999. — 70 с.

3. Tanis, R. Fenton. A new grows chart for preterm babies: Babson and Benda`s chart updated with cent data and a new format / R. Tanis // Pediatrics. — 2003. — № 3. — P. 13.

4. Алямовская, Г.А. Особенности физического развития на первом году жизни детей с массой при рождении менее 1500 г / Г.А. Алямовская, Е.С. Кешишан // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. — 2009. — № 3. — С. 20–28.

5. Руденко, Н.В. Состояние здоровья и совершенствование технологий выхаживания недоношенных детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела на этапах реабилитации : автореф. дис. … канд. мед. наук : 14.01.08 / Н.В. Руденко ; Владивост. гос. мед. ун-т. — Владивосток, 2012. — 24 с.

Поступила 13.11.2012

PHYSICAL DEVELOPMENT OF CHILDREN WITH EXTREMELY LOW BODY WEIGHT

Prylutskaya V.A.[1], Korol E.L.[1], Svirskaya O.J.[2]

[1]Belarusian State Medical University;
[2]Republican Scientific Practical Centre «Mother and Child», Minsk, Belarus

Summary. Preterm infants with ELBW at birth and with gestational age to 32-33 weeks are characterized by a high proportion of patients with delayed intrauterine growth at birth (41,94%). The frequency of detection of low birthweight of preterm infants with ELBW was substantially higher among the girls (53,84%). In this category of children we observed: sepsis, bronchopulmonary dysplasia, intracranial hemorrhage. By the time of discharge from the hospital 66,67% of preterm infants had low and very low values of certain indicators (below 10). The revealed features of the PD of preterm infants with ELBW substantiate the necessity of development of individual programs of care and rehabilitation.

Keywords: children, preterm neonates, extremely low body weight, physical development.

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ОКСИМЕТРИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Санковец Д.Н., Гнедько Т.В.

Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

Резюме. Определена клиническая информативность метода церебральной оксиметрии у новорожденных для мониторинга изменений регионарного насыщения кислородом (rSO_2) капиллярного русла передних отделов коры головного мозга.

Ключевые слова: новорожденные, церебральная оксиметрия.

Введение. Большое значение в организации медицинской помощи детям имеет разработка и внедрение новых неинвазивных диагностических и лечебных технологий, что особенно важно для младенцев периода новорожденности.

В практической неонатологии широко используются транскутанные методики пульсоксиметрии и билирубинометрии. Для оценки гемодинамического статуса, включая мозговой кровоток, применяются комплексные ультразвуковые допплерометрические исследования, что наиболее актуально для младенцев, находящихся в критическом состоянии.

Кислородный статус головного мозга регулируется сложными многокомпонентными процессами. На уровень кислорода в тканях головного мозга оказывают влияние различные факторы, такие как системная и регионарная гемодинамика, кислородная емкость крови и метаболические потребности клеток. Каждый из этих факторов зависит от координации множества центральных и автономных физиологических механизмов, что в итоге затрудняет изучение и интерпретацию различных влияний на обмен кислорода в головном мозге [1].

В настоящее время в клиническую практику широко внедряются методики, позволяющие судить об оксигенации головного мозга, уровне его метаболизма и состоянии церебрального тканевого дыхания [2].

Принцип спектроскопии в диапазоне, близком к инфракрасному, в настоящее время является единственным клинически доступным методом неинвазивного мониторинга оксигенации головного мозга. В основе метода церебральной оксиметрии (ЦО) лежит принцип оптической спектроскопии с применением инфракрасного света с диапазоном от 650 до 1100 нм. Световой луч этого диапазона, с одной стороны, проникает через скальп, кости свода черепа и мозговое вещество. С другой стороны, этот диапазон света избирательно поглощается специфическими молекулами хромофоров, к которым относятся окси- и дезоксигемоглобин, цитохром-С-оксидаза и некоторые другие. Однако следует отметить, что содержание окси- и дезоксигемоглобина в мозговой ткани в десятки раз превосходит содержание всех других хромофоров. Поэтому данный метод позволяет оценивать главным образом кислородный статус гемоглобина, находящегося в сосудах исследуемой области головного мозга, что сближает его с методом пульсовой оксиметрии (Edmonds H.L et al., 1994; Yelderman **M., 1990). Морфометрические исследования головного мозга показали**, что примерно 85% объема сосудистого русла мозга приходится на венозные сосуды, 10% — на артерии и около 5% — на капилляры (Mchedlishvili G.I. et al., 1986). Из этого следует, что метод ЦО позволяет оценивать оксидативиый статус (насыщение гемоглобина кислородом) главным образом в крови церебральных венозных сосудов.

Цель исследования: определить клиническую информативность метода церебральной оксиметрии у новорожденных.

Материалы и метод исследования. Для неинвазивного измерения и мониторинга регионарного насыщения гемоглобина кислородом (rSO_2) в микроциркуляторном русле головного мозга у детей использовали церебральный оксиметр INVOS. В этом устройстве, как и в пульсовых оксиметрах, реализован принцип спектроскопии в близком к инфракрасному диапазоне. Измерения производятся вне зависимости от наличия пульсовой волны, что отличает данный прибор от пульсоксиметра. С помощью прибора определяется уровень

перфузии кортикального отдела головного мозга и баланс между доставкой и потреблением кислорода кортикальной зоной головного мозга.

Система церебрального оксиметра INVOS состоит из сенсоров одноразового использования, называемых «SomaSensor», дисплейного модуля, называемого «INVOS» и дополнительного оборудования. Для осуществления мониторинга сенсоры SomaSensor прикрепляются к обеим сторонам лобной области пациента посредством специального медицинского клеящего вещества и подсоединяются к модулю INVOS посредством кабеля предварительного усилителя. INVOS отображает результаты измерений, поступающих от каждого сенсора SomaSensor, и быстро реагирует на изменение уровней rSO_2 — обновление осуществляется каждые 4 с. Пользовательский интерфейс под управлением меню обеспечивает простой доступ к установкам верхних и нижних пределов звуковых сигналов, к настройкам форматов отображения и получения данных. Функциональные клавиши представляют собой удобные элементы управления, позволяющие осуществлять включение электропитания системы, отключение сигналов, маркировку важных ситуаций и печать результатов, которые могут храниться в памяти системы до 24 ч и выводиться на разные стандартные принтеры, имеющиеся в продаже, или передаваться на персональный компьютер через порт RS232.

Церебральный оксиметр INVOS (Somanetics) укомплектован одноразовыми датчиками для измерения тканевого насыщения гемоглобина кислородом у пациентов разных возрастов, включая новорожденных детей. Специальная конструкция датчика позволяет исключить влияние экстрацеребральных тканей на измеряемые параметры. Уровень билирубина в сыворотке крови не влияет на точность измерения показателей оксигенации. Встроенные аккумуляторы позволяют проводить наблюдение не менее 30 мин без подключения к внешней сети питания.

Применение церебрального оксиметра проведено у новорожденных, находившихся на стационарном лечении в отделении анестезиологии-реанимации с палатами интенсивной терапии для новорожденных детей РНПЦ «Мать и дитя» в 2012 г.

Результаты исследования и обсуждение. Для оценки клинической информативности результатов церебральной оксиметрии было проведено мониторирование регионарного насыщения гемоглобина кислородом (rSO_2) у недоношенных новорожденных на фоне искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и без нее (рисунки 1 и 2). Гестационный возраст обследованных детей составил 32 недели. При комплексной терапии с обеспечением термонейтрального окружения на фоне ИВЛ в единичном случае использовалась кардиотоническая поддержка раствором допамина в дозе 5 мкг/кг/мин при эхокардиографическом установлении у него выраженного открытого артериального протока. При сравнительном анализе результатов обследования наблюдаемых пациентов проведена оценка отклонений от базовых значений rSO_2, включая частоту регистраций максимальных диапазонов колебания оксиметрических показателей.

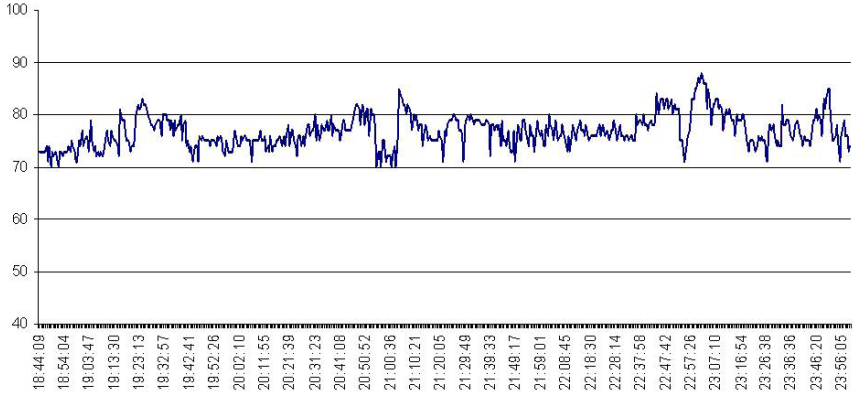


Рисунок 1 — Показатели церебральной оксиметрии у недоношенного ребенка Н. без выраженных патологических симптомов на спонтанном дыхании без кислородной поддержки

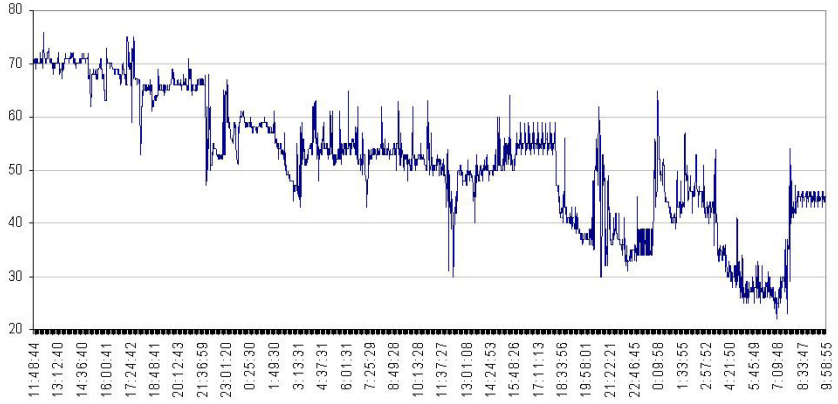


Рисунок 2 — Показатели церебральной оксиметрии у недоношенного ребенка П., находившегося на ИВЛ и кардиотонической терапии

Диапазон нормальных значений церебральной оксигенации составляет 65–85 при SpO_2>90%. К тревожным относятся показатели <50 или 20% отклонения от базового значения, а критическими являются уровни <45 или 25% отклонения от базового значения.

В отдельных случаях проводился длительный, на протяжении нескольких суток, мониторинг с кратковременным отключением датчиков через каждые 8 ч. Раздражения кожных покровов в области фиксации датчиков отмечено не было.

Мониторинг показателей rSO_2, отклонений rSO_2 имеет клиническую ценность в оценке церебральной оксиметрии и баланса доставки/потребления кислородакорой головного мозга в группе новорожденных с проявлениями шунтирования крови.

У новорожденных младенцев и детей церебральная оксиметрия позволяет провести неинвазивный мониторинг изменений оксигенации церебрального и периферического кровообращения и может быть использована в ранней диагностике шока и сепсиса. По результатам исследования 100 здоровых новорожденных, рожденных на сроке гестации 30–42 недели, данные церебральной оксиметрии соотносятся с показателями рутинного мониторинга [4]. При оценке результатов измерения rSO_2, полученных у недоношенных детей с ЭНМТ (n=20) и гемодинамически значимым функционирующим артериальным протоком, было установлено снижение церебральной оксигенации [5].

При сравнительной оценке клинического использования церебральная оксиметрия (rSO_2) относится к неинвазивной методике, определяет показатели по капиллярному кровотоку, осуществляет измерение баланса между доставкой и потребностью мозга в кислороде с изучением оксигенации и перфузии на тканевом уровне, не требуется пульсирующий кровоток (нормальные значения: 65–95%). Пульсовая оксиметрия (SpO_2) также неинвазивный метод, определяет показатели по артериальной крови, отражает процессы доставки O_2 к периферии и системной оксигенации с необходимостью в пульсирующем кровотоке (нормальные значения >92%). При центральной оксиметрии (SvO_2) измерение проводится инвазивно по венозной крови с установлением содержания кислорода в центральных отделах системного кровообращения при наличии кровотока (нормальные значения: 60–80%).

Среди факторов, влияющих на показатели rSO_2, отмечены нарушение перфузии и ауторегуляции, снижение кислородтранспортной функции крови, системной артериальной оксигенации и мозгового кровотока, увеличение потребления кислорода и вазоспазм.

Выводы

Метод церебральной оксиметрии у новорожденных обладает клинической информативностью для мониторинга изменений регионарного насыщения кислородом (rSO_2) капиллярного русла передних отделов коры головного мозга.

Для расширения программы неонатального мониторинга по предупреждению развития осложнений со стороны ЦНС церебральная оксиметрия может рассматриваться в качестве дополнительного критерия при оценке эффективности терапии и вмешательств у новорожденных детей, включая недоношенных.

Литература

1. Сальников, П.С. Сравнительная оценка «церебральной оксиметрии» при анестезии ксеноном и другими анестетиками / П.С. Сальников, Н.Е. Буров // Анестезиология и реаниматология. — 2003. — № 3. — С. 35–37.

2. Первый опыт применения церебральной оксиметрии в интенсивной терапии / А.П. Колесниченко [и др.] // Материалы 8-го Всерос. съезда анестезиологов-реаниматологов. — Омск, 2002. — С. 104.

3. Лубнин, А.Ю. Церебральная оксиметрия / А.Ю. Лубнин, А.В. Шмигельский // Анестезиология и реаниматология. — 1996. — № 2. — С. 85–90.

4. Near Infrared Spectroscopy in healthy pretern and term newborns: correlation with gestational age and standard monitoring parameters / L.G. Tina [et al.] // Curr. Neurovasc. Res. — 2009. — Vol. 6, № 3. — P. 148–154.

5. Lemmers, P.M. Impact of patern ductus arteriosus and subsequent therapy with indomethacin on cerebral oxygenation in preterm infants / P.M. Lemmers, M.C. Toet, F. van Bel // Pediatrics. — 2008. — Vol. 121, № 1. — P. 142–147.

Поступила 09.11.2012

EXPERIENCE OF NEONATAL CEREBRAL OXIMETRY

Sankovets D.N., Gnedko T.V.

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

Summary. There was defined the clinical informative method of cerebral oximetry in newborns to monitor the changes of regional oxygen saturation (rSO2) of the capillary bed of the anterior cortex.

Keywords: newborn, cerebral oximetry..

НОВЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРОТОЧНОЙ ЦИТОМЕТРИИ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АПОПТОЗА ЛИМФОЦИТОВ И КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА У НОВОРОЖДЕННЫХ С ЗАДЕРЖКОЙ ВНУТРИУТРОБНОГО РОСТА

Севрук О.В., Девялтовская М.Г., Тимошина Л.А.

Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

Резюме. Проведено исследование показателей апоптоза лимфоцитов и клеточного иммунитета у 55 новорожденных с задержкой внутриутробного роста (ЗВУР). Выявлено, что у новорожденных со ЗВУР наблюдается достоверно более низкое значение абсолютного числа CD45+3+-лимфоцитов за счет снижения клеток с поверхностными маркерами CD3+4+, увеличение относительного числа клеток с фенотипом CD3-56+, CD3+56+ и маркеров активации лимфоцитов CD3+HLA-DR+. Особенность реагирования иммунитета детей со ЗВУР в том, что уменьшение абсолютного числа клеток с фенотипом CD45+3+ происходит посредством вступления этих клеток в ранний апоптоз, а не посредством их гибели за счет некроза. Использование препаратов, содержащих рекомбинантные интерфероны, приводит к устранению дисбаланса лимфоцитов с фенотипом CD3+4+, CD3+8+, CD3+56+ и CD3+HLA-DR+ и рекомендуется к использованию в составе комплексной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний новорожденных со ЗВУР. Верхней границей нормы значения уровня раннего апоптоза клеток Annexin+PI- с фенотипом CD45+3+ у новорожденных является 4,2%.

Ключевые слова: апоптоз лимфоцитов, ЗВУР, клеточный иммунитет, новорожденные.

Введение. По данным ВОЗ, в мире около 30% детей рождается с задержкой внутриутробного роста (ЗВУР). Высокая заболеваемость этой категории детей инфекционными и инфекционно-воспалительными заболеваниями в неонатальном и грудном возрасте подчеркивает актуальность нашей работы. Анализ литературы показал, что исследования показателей клеточного иммунитета у детей со ЗВУР немногочисленны, публикации о показателях апоптоза лимфоцитов единичны [1, 2, 3].

Цель: определить у новорожденных со ЗВУР особенности показателей апоптоза лимфоцитов и клеточного иммунитета и влияние на них препаратов рекомбинантных интерферонов.

Материалы и методы исследования. На базе педиатрического отделения для новорожденных РНПЦ «Мать и дитя» исследованы 78 новорожденных, которые составили две группы:

1 группа (основная) — 55 новорожденных с задержкой внутриутробного роста (масса и/или рост при рождении менее 10 перцентилей);

2 группа (контрольная) — 23 здоровых новорожденных с антропометрическими параметрами, соответствующими сроку гестации.

Использованы данные лабораторных и инструментальных исследований, выполненных согласно отраслевым стандартам.

Иммунологическое обследование включало оценку клеточного звена иммунитета (субпопуляции основных иммунокомпетентных клеток, показатели активации лимфоцитов) и апоптоза лимфоцитов. Для оценки иммунного статуса материалом служили лимфоциты крови. Определяли лимфоциты с поверхностными антигенами CD45+3+, CD3+4+, CD3+8+, CD3-19+, CD3-56+, CD3+56+, маркеры ранней и поздней активации лимфоцитов CD3+25+ и CD3+HLA-DR+ методом проточной цитометрии при помощи проточного цитометра «Cytomics FC 500» с программным обеспечением CXP (Beckman Coulter). Использовали пятицветные реагенты линии Cyto-Stat — комбинации прямых моноклональных антител, меченых флюорохромами: FITC (изотиоционат), RD_1 (фикоэритрин), ECD (X/фикоэритрин) и PC (цианин-5/фикоэритрин и цианин-7/фикоэритрин).

Рассчитывали иммунорегуляторный индекс как соотношение CD4+/CD8+. Абсолютное число клеток определяли при помощи реагента Flow-count или при помощи прямых расчетов (по количеству лейкоцитов и лимфоцитов в общем анализе крови).

Исследование апоптоза лимфоцитов периферической крови проводилось при помощи набора для определения апоптоза Annexin V-FITC (Beckman Coulter).

Результаты обработаны параметрическими и непараметрическими методами вариационной статистики с применением программы «Statistica 6.1». Для величин, имеющих нормальное распределение, рассчитывались средняя арифметическая (M), стандартное отклонение (SD). Для величин, имеющих распределение, отличное от нормального, рассчитывались медиана (Me) и интерквартильный размах (Q_{25}; Q_{75}). Для определения статистически значимых количественных различий между группами использовали критерий Стьюдента (t) или Манна — Уитни (U). Описательная статистика качественных признаков

представлена абсолютными и относительными частотами. Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$. Выявление взаимосвязей между изучаемыми признаками проводилось при помощи метода Пирсона с вычислением коэффициента корреляции (r). Различия в группах в динамике определяли при помощи критерия Вилкоксона.

Результаты и обсуждение. Дети исследуемых групп достоверно различались по антропометрическим показателям: массе тела (основная группа — 2326±235 г, контроль — 3412±324 г , $t=–15,9$, $p<0,001$), длине тела (основная группа — 47±2,0 см, контроль — 52±1,9 см, $t=–10,9$, $p<0,001$), окружности головы (основная группа — 32±1,4 см, контроль — 36±4,9 см, $t=–4,4$, $p<0,001$) и грудной клетки (основная группа —30±1,5 см, контроль — 33±1,0 см, $t=–7,8$, $p<0,001$). Это подтверждает принадлежность основной группы к детям со ЗВУР и соответствует критериям отбора. Группы были сопоставимы по сроку гестации (основная группа — 38,3±1,11 недели, контроль — 38,7±0,73 недели, $p=0,15$), полу ($\chi^2=0,37$, $p=0,54$), возрасту матерей (основная группа —28,1±5,68 года, контроль — 27,4±4,36 года, $t=0,73$, $p=0,47$). В основной группе диагноз «внутриутробная инфекция» отмечен у 11% (6/55) новорожденных, «пневмония» — у 16,4% (9/55), «омфалит новорожденного» — у 51% (28/55), «острый ринофарингит» — у 78,2% (43/55), «острый конъюнктивит» — у 20% (11/55) новорожденных. Отпадение пуповинного остатка произошло достоверно позже у детей основной группы (4,8±1,54 дня против 4±0,38 дня, $t=2,33$, $p=0,02$).

Показатели клеточного иммунитета и апоптоза лимфоцитов исследуемых детей представлены в таблице.

Таблица — Показатели клеточного иммунитета и апоптоза лимфоцитов обследуемых детей

Показатели	Группа 1 (n=55), M±SD	Группа 2 (n=23), M±SD	t	p
1	2	3	4	5
CD45+3+,%	78±7,2	79,7±7,31	–0,92	0,36
CD45+3+, абс.($\times10^9$/л)	4,1±2,2*	5,8±4,04*	–2,22	0,03
CD3+4+,%	58,6±8,57	61,9±8,07	–1,51	0,14
CD3+4+, абс.($\times10^9$/л)	3,1± 1,73*	4,5±3,08*	–2,31	0,02
CD3+8+,%	20,3±7,49	18,0± 4,53	1,27	0,21
CD3+8+, абс.($\times10^9$/л)	1,0±0,58	1,3±0,92	–1,44	0,15
CD3-19+,%	12,3±5,93	10,9±3,74	0,98	0,33
CD3-19+, абс.($\times10^9$/л)	0,78±0,75	0,94±0,95	–0,76	0,45
CD3-56+,%	5,2±3,12*	3,2±2,52*	2,49	0,02
CD3-56+, абс.($\times10^9$/л)	0,3±0,3	0,2±0,13	1,39	0,17
CD3+56+,%	0,7±0,66*	0,3±0,12*	2,68	0,01
CD3+56+, абс.($\times10^9$/л)	0,04±0,05	0,02±0,01	1,85	0,07
CD3+25+,%	7,6±5,46	6,7±2,11	0,72	0,47
CD3+25+, абс.($\times10^9$/л)	0,42±0,59	0,48±0,36	–0,38	0,7
CD3+HLA-DR+,%	1,6±1,08*	1,0±0,47*	2,1	0,04
CD3+HLA-DR+, абс.($\times10^9$/л)	0,08±0,09	0,12±0,16	–1,0	0,32
ИРИ	3,23±1,18	3,71±1,16	–1,56	0,12

продолжение табл.

1	2	3	4	5
Annexin+PI-,% (ранний апоптоз)	9,8±6,2*	4,8±2,8*	3,4	0,001
Annexin+PI+,% (поздний апоптоз)	1,4±1,4	1,5±1,8	–0,31	0,76
Annexin-PI-, % (живые клетки)	86,7±6,8*	91,3±4,5*	–2,66	0,01
Annexin-PI+,%(некроз)	2,4±1,2	2,7±1,5	–0,81	0,42

Примечания. M±SD — средние значения признака и стандартное отклонение.
ИРИ — иммунорегуляторный индекс.
* Различия между группами достоверны при $p<0,05$.

У новорожденных со ЗВУР (основная группа) относительно здоровых новорожденных (контрольная группа) наблюдалось достоверно более низкое значение абсолютного числа CD45+3+-лимфоцитов ($4,1±2,2×10^9$/л и $5,8±4,04×10^9$/л соответственно; t=–2,22, p=0,03) за счет снижения эффекторных клеток CD4+8- (основная группа — $3,1±1,73×10^9$/л, контроль — $4,5±3,08×10^9$/л; t=–2,31, p=0,02). У детей основной группы по сравнению с детьми контрольной установлено повышение относительного числа клеток с фенотипом CD3-56+ (5,2±3,12 и 3,2±2,52% соответственно, p=0,02) и относительного числа маркеров поздней активации лимфоцитов CD3+HLA-DR+ (1,6±1,08 и 1,0±0,47% соответственно, p=0,04), значительное повышение относительного числа лимфоцитов CD3+56+ (0,7±0,66 и 0,3±0,12% соответсвенно, p=0,01). Содержание относительного числа лимфоцитов CD3-19+ в группах достоверно не различалось (p>0,05), было низким у детей обеих группах. Следовательно, у новорожденных вследствие общей незрелости и низкой функциональной активности клеток, вырабатывающих интерфероны, при развитии инфекционно-воспалительного процесса его локализация затруднительна. Выявлены отрицательные корреляции средней силы между массой тела при рождении и количеством клеток с фенотипом CD3-56+ (r=–0,45, p<0,05), маркеров активации лимфоцитов CD3+HLA-DR+ (r=–0,41, p<0,05) и CD3+56+-клеток (r=–0,40, p<0,05). Полученные данные свидетельствуют о наличии напряженности иммунитета в группе новорожденных со ЗВУР и большей подверженности этой когорты детей инфекционно-воспалительным заболеваниям.

Определение апоптоза лимфоцитов выявило, что процент лимфоцитов, подверженных раннему апоптозу (лимфоциты Annexin+PI-), был больше у детей основной группы, чем контрольной (9,8±6,2 и 4,8±2,8% соответственно, p=0,001) за счет уменьшения числа живых клеток (86,7±6,8 и 91,3±4,5% соответственно, p=0,01). Количество лимфоцитов в состоянии позднего апоптоза и некроза в группах не различалось (p>0,05). При применении ROC (Receiver Operator Characteristic)-анализа показателей чувствительности и специфичности определения показателей раннего апоптоза и построения характеристической кривой выявлен порог отсечения (cut-off value) уровня раннего апоптоза на основании максимальной специфичности (80%) при чувствительности (55%) для разграничения нормы и патологии. Площадь под кривой (AUC) равна 0,7 (95% ДИ 0,556–0,838). Верхней границей нормы значения уровня раннего апоптоза клеток Annexin+PI- с фенотипом CD45+3+ у новорожденных является

4,2%. Полученные нами данные о показателях апоптоза лимфоцитов согласуются с литературным данными [1, 2]. Таким образом, особенность реагирования иммунитета детей со ЗВУР состоит в том, что уменьшение абсолютного числа клеток с фенотипом CD45+3+ происходит путем вступления этих клеток в ранний апоптоз, а не как в классическом варианте путем их гибели за счет некроза. Выявленные изменения состояния клеточного иммунитета свидетельствуют о напряженности иммунитета у детей со ЗВУР, направленности его действия на борьбу с имеющимися инфекционными и инфекционно-воспалительными заболеваниями периода новорожденности, иммунной недостаточности за счет усиления раннего апоптоза лимфоцитов с фенотипом CD45+3+.

Вышеизложенные результаты исследований являются основанием для проведения этиотропной заместительной терапии с использованием лекарственных препаратов, содержащих рекомбинантные интерфероны. Интерфероны являются основными регуляторами системы клеток-киллеров, играют главную роль в созревании и взаимодействии Т-клеток. Ранний интерферон-α новорожденных отличается от интерферона взрослых полипептидным составом и гидрофобными свойствами и служит причиной возможного срыва защитных реакций и развития вирусных и бактериальных инфекций [3, 4].

Препараты рекомбинантного α-интерферона были включены в состав комплексной терапии новорожденных со ЗВУР. Младенцы получали рекомбинантный α-интерферон в дозе 150 000 МЕ в свечах в течение 7 дней. Проведено исследование показателей клеточного иммунитета и апоптоза лимфоцитов до начала терапии и после окончания курса.

После окончания курса терапии препаратом рекомбинантного α-интерферона наблюдалось увеличение до нормального уровня относительного и абсолютного числа лимфоцитов с фенотипом CD3-19+. Относительное число лимфоцитов с фенотипом CD3-19+ увеличилось с 10,6 (8,5; 16,5)% до 25,8 (20; 29,3)%, p=0,0003. Абсолютное число лимфоцитов с фенотипом CD3-19+ повысилось с 0,6 (0,4; 0,9)$\times 10^9$/л до 1,1 (0,8; 1,73)$\times 10^9$/л, p=0,008. После завершения курса рекомбинантного α-интерферона произошла нормализация относительного (p=0,03) и абсолютного (p=0,02) показателя эффекторных клеток с фенотипом CD3+4+; нормализация относительного числа CD3+56+-клеток (p=0,04) и относительного числа маркеров активации лимфоцитов CD3+HLA-DR+(p=0,04). У детей основной группы по сравнению с детьми контрольной выявлено снижение процента клеток, вступивших в ранний апоптоз (p=0,01). Верхней границей нормы значения уровня раннего апоптоза клеток с фенотипом CD45+3+ у новорожденных является 4,2%.

Таким образом, применение препаратов рекомбинантных интерферонов в составе комплексной терапии детей со ЗВУР приводит к снижению количества лимфоцитов, находящихся в состоянии раннего апоптоза, и устранению дисбаланса лимфоцитов с фенотипом CD3+4+, CD3+8+, CD3+56+ и CD3+HLA-DR+.

Заключение. У новорожденных со ЗВУР по сравнению со здоровыми новорожденными наблюдается достоверно более низкое значение абсолютного числа CD45+3+-лимфоцитов за счет снижения клеток с поверхностными

маркерами CD3+4+, увеличение относительного числа клеток с фенотипом CD3-56+, CD3+56+ и маркеров активации лимфоцитов CD3+HLA-DR+. Особенность реагирования иммунитета новорожденных со ЗВУР в том, что уменьшение абсолютного числа клеток с фенотипом CD45+3+ происходит посредством вступления этих клеток в ранний апоптоз, а не посредством их гибели за счет некроза. Верхней границей нормы значения уровня раннего апоптоза клеток Annexin+PI- с фенотипом CD45+3+ у новорожденных является 4,2%.

Использование препаратов, содержащих рекомбинантные интерфероны, приводит к устранению дисбаланса лимфоцитов с фенотипом CD3+4+, CD3+8+, CD3+56+ и CD3+HLA-DR+ и рекомендуется к использованию в составе комплексной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний новорожденных со ЗВУР.

Литература

1. Левицкая, А.Б. Современные методы определения апоптоза / А.Б. Левицкая, Д.Б. Никитюк // Вестн. новых мед. технологий. — 2005. — Т. 12, № 3–4. — С. 33.

2. Vermes, I. Flow cytometry of apoptotic cell death / I. Vermes, C. Haanen, C. Reutelingsperger // J. Immunol. Methods. — 2000. — Vol. 243, № 1–2. — P. 167–190.

3. Неонатология. Национальное руководство / А.Г. Антонов [и др.] ; гл. ред. Н.Н. Володин. — М. : Гэотар-Медиа, 2007. — 848 с.

4. Avery, G.B. Averys neonatology: Pathophysiology and management of the newborn / G.B. Avery ; ed. M.G. MacDonald, M.D. Mullet, M.M. Sesha. — 6 ed. — Philadelphia : Lippicott Williams, 2005. — 1748 p.

Поступила 08.11.2012

NEW PERSPECTIVES OF FLOW CYTOMETRY TO IDENTIFY THE INDICATORS OF LYMPHOCYTE APOPTOSIS AND CELLULAR IMMUNITY IN INFANTS WITH INTRAUTERINE GROWTH RETARDATION, CORRECTION OF IMMUNE DISORDERS

Sevruk O.V., Devyaltovskaya M.G., Timoshina L.A.

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

Summary. There were studied the indicators of apoptosis of lymphocytes and cell-mediated immunity in 78 infants with IUGR. It was found that infants with intrauterine growth retardation had significantly lower value of the absolute number of CD45 +3 + cells by reducing cell surface markers CD3 +4 +, the increase in the relative number of cells with the phenotype CD3-56+, CD3+56 + lymphocyte activation markers and CD3+HLA-DR+. The immune response in children with IUGR, the reduction in the absolute number of cells with CD3+ phenotype occurs by the entry of these cells in early apoptosis, and not by their death by necrosis. The use of products containing recombinant interferon resolves the imbalance of lymphocytes with the phenotype CD3+4 +, CD3+8+, CD3+56+ and CD3+ HLA-DR+, and is recommended as part of the treatment of infectious and inflammatory diseases of infants with IUGR.

Keywords: apoptosis of lymphocytes, newborns, IUGR, cellular immunity.

ФАКТОРЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА В ПЕРИОДЕ НОВОРОЖДЕННОСТИ

Чайченко Т.В., Сенаторова А.С.

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

Резюме. В работе представлены результаты обследования 761 школьника харьковского региона без достоверной разницы по гендерному признаку и 208 детей того же возраста с метаболическим синдромом. Установлено, что прогнозирование формирования метаболического синдрома в детском возрасте может проводиться сразу после рождения ребенка. Наличие ожирения у матери, артериальной гипертензии у родителей, рождение ребенка недоношенным или с высокой массой тела относительно срока гестации и наличие краниальной травмы в родах в сочетании со всеми случаями ЧМТ являются неблагоприятными факторами формирования метаболического синдрома в детском возрасте, что требует дальнейшего диспансерного наблюдения и позволяет уже в неонатальном периоде выделять группу высокого риска.

Ключевые слова: метаболический синдром, дети, прогнозирование.

Введение. Ожирение является, по данным ВОЗ, существенной проблемой современного общества, которая приобрела масштабы эпидемии [1]. Ожирение уже в детском возрасте ассоциируется с инсулинорезистентностью и интолерантностью к углеводам вплоть до формирования сахарного диабета 2 типа, дислипидемией, артериальной гипертензией, ремоделированием сердца и крупных сосудов [2], а также ранним развитием ИБС [3]. Сочетание абдоминального ожирения, инсулинорезистентности, гипергликемии, артериальной гипертензии, нарушения системы гемостаза и хронического субклинического воспаления были объединены в метаболический синдром (МС) [4]. Основным признаком, который позволяет относить пациента к группе риска по формированию МС является ожирение. В 2005 г. Internstional Diabetes federation (IDF) определила ведущую концепцию МС, которая заключается в выделении популяции пациентов высокого кардиоваскулярного риска, проведение профилактических мероприятий с модификацией образа жизни и использованием лекарственных средств у которых может существенно повлиять на основные показатели здоровья [5]. Критерии диагностики МС у детей и тактики их ведения были представлены в коммюнике IDF 2007 г. [6].

МС изначально постулировался как связующее звено между инсулинорезистентностью (ИР) и кардиоваскулярными расстройствами [4]. Именно инсулинорезистентность, являющяяся результатом адипоцитарной дисфункции при ожирении [7], рассматривается в качестве ключевого патогенетического элемента кардиометаболического континуума и в педиатрической практике [8, 9]. Под инсулинорезистентностью подразумевают нарушение инсулинопосредованной утилизации глюкозы в трех органах (скелетные мышцы, жировая ткань и печень) [10], где патофизиологические изменения зависят от природы действия инсулина из-за специфичности GluT-4 рецепторов, обеспечивающих

эффекты гормона. Инсулинорезистентость делят на врожденную и приобретенную. Врожденная, в свою очередь, может быть связана с генетическими дефектами или с патологией внутриутробного развития. Что касается кандидатных генов ИР, то ученые пришли к выводу о полигенности расстройств, поскольку идентифицированы как отдельные мутации в случаях семейной инсулинорезистентности, так и множественные. Причем отмечаются ассоциации данных мутаций с ожирением и кардиоваскулярными событиями, а также указывается на возможность регуляции экспрессии GLUT-4 генов.

В связи с тем, что МС и ожирение на современном этапе рассматриваются как расстройства с полигенной предрасположенностью, с клинической точки зрения, контролировать установленные факторы риска невозможно, что требует установления связей между фенотипическими и клиническими особенностями родителей и вариантами течения перинатального периода, непосредственно ассоциирующимися с формированием метаболического синдрома в детском возрасте.

Цель работы: установить факты семейного и индивидуального анамнеза, ассоциирующиеся с формированием метаболического синдрома в детском возрасте.

Материал и методы исследования. В рамках научно-исследовательской работы кафедры с целью установления прогностической ценности анамнестических данных по формированию трофологических нарушений был обследован 761 школьник харьковского региона (группа «популяция») без достоверной разницы по гендерному признаку и 208 детей того же возраста, которые поступали на консультацию к эндокринологу по поводу избытка массы.

Данные получали путем общепринятого клинического обследования и анкетирования с использованием разработанного опросника с последующим статистическим анализом их результатов с помощью пакетов прикладных программ для персонального компьютера STATISTICA 7, MS Office Excel. Участие в опросе было добровольным.

Результаты и обсуждение. Учитывая факт существенного влияния наследственного фактора на формирование массы тела, мы изучили зависимость между индексами массы тела ребенка и его родителей. Для установления возможностей предикции массой при рождении и антропометрическими параметрами родителей формирования массы тела в подростковом возрасте был проведен регрессионный анализ, который продемонстрировал достоверность модели ($F=38,43$; $P<0,001$). Согласно этой модели, порядка 40% вклада приходится на массу при рождении, 27% — на возраст ребенка, 28% — на ИМТ матери и лишь 9% — на ИМТ отца без учета пола ребенка. Существуют многочисленные данные о связи между массой тела родителей и их детей в грудном возрасте, раннем возрасте, препубертате и пубертате.

Семейный анамнез показал, что у родственников детей с метаболическим синдромом чаще, чем в популяции, регистрировались ожирение ($P=0,008$), артериальная гипертензия ($P<0,001$), сахарный диабет ($P=0,009$), инфаркты миокарда ($P=0,035$) и инсульты ($P=0,003$). Несмотря на достоверную разницу

между группами, процент ожирения среди родственников детей популяции достаточно высок, что приводит к тому, что чувствительность и специфичность признака колеблются в пределах 50% и сводят его положительную прогностическую ценность до 20%, тогда как отрицательная прогностическая ценность остается высокой (82%). Важным представляется не только наличие достоверной разницы между группами по факту материнского ожирения (P<0,001), но и высокая специфичность признака (Sp=92%), с 54%-й положительной прогностической ценностью, что приводит к повышению относительного риска (OR=6,34; RR=3,41) и делает достоверной прогностическую ценность показателя вообще (AUC=0,64; OR=6,34).

Обращает на себя внимание факт широкого распространения АГ в семьях детей с метаболическим синдромом с высокой чувствительностью (Se=73%) и специфичностью признака (Sp=66%) при 37%-й положительной прогностической ценности с повышением относительного риска (OR=5,05; RR=3,57). Причем риск при АГ у матери выше (OR=5,14; RR=2,93), чем при АГ у отца (OR=2,16; RR=1,75). Что касается наличия у членов семьи сахарного диабета, инфарктов миокарда и инсультов, их положительная прогностическая ценность практически одинакова и составляет примерно 30%.

Из анамнеза стало известно, что дети из группы «МС» чаще рождались недоношенными (p=0,031), имели большую массу при рождении (p=0,037), что согласуется с результатами, полученными другими учеными, и может быть объяснено генетической предрасположенностью к большей массе, которая реализуется уже при внутриутробном развитии, недостаточной капилляризации тканей у недоношенных с последующим нарушением инсулинсенситивности тканей, а также гиперинсулинизмом во время беременности у матерей, которые имели достоверно больший индекс массы тела на момент рождения детей с МС (p<0,001).

Проведен анализ случаев черепно-мозговой (в т.ч. родовой) травмы в анамнезе детей с МС. Достоверной разницы между группами установлено не было (P=0,164), а оба показателя демонстрируют одинаковую вероятность для положительного (PPV=82%) и отрицательного (NPV=79%) прогностических результатов. Следует заметить, что именно статистическое добавление родовой травмы к общим случаям краниальной травмы в анамнезе позволило установить определенные ассоциации с индексом массы тела. Итак, относительный риск формирования ожирения у детей с ЧМТ достаточно высок (OR=16,71; RR=3,86), несмотря на плохую классификационную способность признака (AUC=0,49), что требует пристального внимания к этим детям с точки зрения формирования трофологических нарушений.

Таким образом, прогнозирование формирования метаболического синдрома в детском возрасте может происходить уже после рождения ребенка. Наличие ожирения у матери в 6,34 раза увеличивает вероятность формирования ожирения у ребенка, что является основой дальнейшего развития метаболических и кардиоваскулярных расстройств. Регистрация артериальной гипертензии как у матери, так и у отца увеличивают риск формирования метаболического синдрома практически в 5 раз. Недоношенные дети, а также дети с высокой

массой тела при рождении относятся к группе риска по формированию избыточной массы тела в дальнейшем. Краниальная травма, в том числе и родовая, повышают метаболический риск в будущем в 3,86 раза.

Заключение. Наличие ожирения у матери, артериальной гипертензии у родителей, рождение ребенка недоношенным или с высокой массой относительно срока гестации и наличие краниальной травмы в родах являются неблагоприятными факторами формирования метаболического синдрома в детском возрасте, что требует дальнейшего диспансерного наблюдения и позволяет уже в неонатальном периоде выделять группу высокого риска.

Литература

1. The challenge of obesity in the WHO European Region and the strategies for response / edited by F. Branka, H. Nikogosian, T. Lobstein. — WHO Library Catalogue in Publication Data: Copenhagen, Denmark, 2009.

2. Weiss, R. Metabolic complications of childhood obesity: identifying and mitigating the risk / R. Weiss, F.R. Kaufman // Diabetes Care. — 2008. — Vol. 31, suppl. 2. — P. 310–316.

3. Baker, J.L. Childhood body-mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood / J.L. Baker, L.W. Olsen, T.I. Sorensen // N. Engl. J. Med. — 2007. — Vol. 357, № 23. — P. 2329–2337.

4. Reaven, G.M. Pathophysiology of insulin resistance in human disease / G.M. Reaven // Physiol. Rev. — 1995. — Vol. 75, № 3. — P. 473–486.

5. Alberti, K.G. The metabolic syndrome a new worldwide definition / K.G. Alberti, P. Zimmet, J. Shaw // Lancet. — 2005. — Vol. 366, № 9491. — P. 1059–1062.

6. The IDF Consensus definition of the metabolic syndrome in children and adolescents // Pediatr. Diabetes. — 2007. — Vol. 10. — P. 324–335.

7. Altered autophagy in human adipose tissues in obesity / J. Kovsan [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2011. — Vol. 96, № 2. — P. E268–E277.

8. Бородина, О.В. Ожирение у детей и подростков (факторы риска метаболического синдрома) : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.03 / О.В. Бородина ; Рос. мед. акад. последипл. образования. — М., 2004. — 24 с.

9. Бекезин, В.В. Ожирение и инсулинорезистентность у детей и подростков: метаболические, психологические, кардиоваскулярные аспекты, оптимизация лечения: автореф. дис. … д-ра мед. Наук : 14.00.09 / В.В. Бекезин ; Смолен. гос. мед. акад. — Смоленск, 2008. — 44 с.

10. Pathophysiology and pharmacological treatment of insulin resistance / S. Matthaei [et al.] // Endocr. Rev. — 2000. — Vol. 21, № 6. — P. 585–618.

Поступила 14.11.2012

METABOLIC SYNDROME PROGNOSIS IN THE NEONATAL PERIOD

Chaychenko T.V., Senatorova A.S.

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Summary. We studied 761 adolescents without significant differences and 208 children of the same age with metabolic syndrome. It was established that the prediction of metabolic syndrome in children can occur after birth. Mother's obesity, hypertension in both parents, preterm birth, the presence of cranial trauma during

delivery (combined with all cases of head injury) are unfavorable factors of metabolic syndrome in children that require further follow-up and signifies high risk already in neonatal period.

Keywords: metabolic syndrome, children, prognosis.

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СИСТЕМНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ

Чижевская И.Д., Беляева Л.М., Хрусталева Е.К., Колупаева Е.А., Чеснова С.А., Тур Н.И., Юрага Т.М., Соловей О.М., Лятун А.А.

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Резюме. На базе УЗ «4-я детская городская клиническая больница» г. Минска и Центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ) БелМАПО проведено обследование и динамическое наблюдение за 60 пациентами с системными заболеваниями соединительной ткани (СЗСТ). Для выявления органной патологии использован комплекс функциональных, инструментальных и лабораторных диагностических исследований, включая определение состояния системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты, а также уровней цитокинов. Выявлены изменения в иммунной системе детей с СЗСТ, характеризующиеся дисбалансом иммунорегуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов, дисбалансом цитокинов с провоспалительными и противовоспалительными функциями в сочетании с персистирующей вирусно-бактериальной инфекцией, активацией процессов ПОЛ и ингибированием АОЗ, что является основанием для проведения иммунокорригирующей терапии в комплексном лечении детей с СЗСТ.

Ключевые слова: перекисное окисление липидов, фактор некроза опухолей, интерферон-гамма, системные заболевания соединительной ткани.

Введение. Проблема системных заболеваний соединительной ткани (СЗСТ) (XIII класс болезней по МКБ X) в детском возрасте в настоящее время является весьма актуальной, что связано с ростом их распространенности, тяжестью течения и частотой неблагоприятных исходов и осложнений, высоко инвалидизирующим характером [1]. Из группы СЗСТ у детей и подростков чаще встречаются ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА), системная красная волчанка (СКВ) и ювенильная склеродермия (ЮС). В настоящее время в РБ нет научных разработок, подтверждающих четкую роль инфекционного фактора в развитии СЗСТ у детей. Кроме того, недостаточно изучены и научно обоснованы вопросы, касающиеся дифференцированного патогенетического лечения детей с СЗСТ, в том числе не разработаны схемы и методы иммунокорригирующей терапии.

Цель работы — изучить клинико-иммунологическую характеристику и роль инфекционных факторов в развитии СЗСТ у детей.

Материалы и методы. Для решения поставленных задач на базе УЗ «4-я детская городская клиническая больница» г. Минска и Центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ) БелМАПО проведено обследование и динамическое наблюдение за 60 пациентами с СЗСТ. Для выявления органной патологии использованы общеклинические методы исследования, включающие комплекс функциональных, инструментальных и лабораторных диагностических исследований, в том числе определение состояния системы перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты (АОЗ), а также уровней цитокинов (фактора некроза опухолей альфа (ФНО-α) и интерферона гамма).

Определение концентрации ФНО-α и интерферона-гамма (ИФН-γ) в сыворотке крови проведено в радиоизотопной группе ЦНИЛ БелМАПО методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью наборов фирмы Immunotech (Франция) [2].

Об активности ПОЛ судили по содержанию первичных и вторичных продуктов ПОЛ — диенконъюгатов (ДК233), диенкетонов (ДК278), малонового диальдегида (МДА). Для количественной характеристики процессов ПОЛ использовали показатели УФ-поглощения липидных экстрактов при длине волны 233 нм, соответствующие поглощению соединений с конъюгированным типом связи. Расчет проводили в единицах оптической плотности на 1 мл плазмы. В сыворотке крови определяли содержание малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты [3, 4].

О состоянии антиоксидантной системы судили по содержанию жирорастворимой (ACL) и водорастворимой (ACW) антиоксидантной способности веществ в сыворотке крови. Определение содержания ACL и ACW в сыворотке крови проводили методом фотосенсибилизированной хемилюминесценции. В основу метода положена комбинация простого и надежного образования свободных радикалов (оптическое возбуждение фотосенсибилизатора) с их очень чувствительным хемилюминесцентным детектированием. Метод предлагает ускорение окислительных реакций примерно в 1000 раз по сравнению с нормальными условиями [3, 4]. В качестве фотосенсибилизатора использовали люминол. Измерение проводили на анализаторе антиоксидантов и свободных радикалов «РОТОСНЕМ», Германия.

Статистическую обработку данных, полученных в результате исследований, проводили традиционными методами вариационной статистики на персональном компьютере с использованием программ Statsoft Statistica 6.0, «Primer of Biostatistics» (Version 4.03 by Stanton A. Glantz) [5, 6].

Результаты исследования и обсуждение. На базе ревматологического отделения 4-й городской детской клинической больницы г. Минска обследовано 60 детей с СЗСТ, среди них 31 ребенок с ЮРА (средний возраст 12,4±0,6 года), 16 — с ЮС (средний возраст 12,6±0,7 года) и 13 — с СКВ (средний возраст 12,7±0,5 года).

В группе пациентов с ЮРА суставная форма была у 20 пациентов, системная — у 11 человек. Серопозитивный вариант ЮРА диагностирован у 6 де-

тей. Среди пациентов с ЮС диффузная склеродермия была у 2 пациентов, лимитированная — у 6, ограниченная — у 8 детей. Общеклинические симптомы: субфебрилитет, слабость, повышенная утомляемость, потеря веса — наблюдались в дебюте ЮС у 8 (50%) пациентов, у 13 (41,9%) детей с ЮРА и у всех детей с СКВ. Задержка физического развития отмечена у 5 (31,3%) пациентов с ЮС и у 7 (22,6%) детей с ЮРА. Лимфаденопатия была выражена незначительно — увеличенные лимфоузлы отдельных групп определялись у 3 пациентов с ЮС, у 5 пациентов с СКВ и у 12 детей с ЮРА.

Среди поражений опорно-двигательного аппарата преобладал суставной синдром, характеризующийся многообразием проявлений (от преходящих артралгий до тяжелых деформаций). Наиболее частым проявлением суставного синдрома были полиартралгии у всех пациентов с ЮС и СКВ. Артриты с умеренно выраженной воспалительной реакцией выявлены у всех детей с ЮРА. Поражение периартикулярных тканей с формированием контрактур отмечено у 4 (25%) пациентов с ЮС и у 8 (25,8%) детей с ЮРА. Поражения костной ткани рентгенологически (дистальный остеопороз, сужение суставных щелей, сглаженность фаланг, деформации и подвывихи межфаланговых суставов) диагностированы у 4 пациентов с ЮС и у 15 — с ЮРА.

По результатам иммуноферментного анализа у большинства детей в сыворотке крови выявлено наличие IgG к вирусу простого герпеса (12 детей с ЮРА, 10 детей с ЮС и 6 детей с СКВ), вирусу Эпштейна-Барр (8 детей с ЮРА, 3 детей с ЮС и 2 детей с СКВ) и цитомегаловирусу (6 детей с ЮРА, 3 детей с ЮС), IgG к *Borrelia burgdorferii* обнаружены у 17 детей с ЮРА и у 9 пациентов с ЮС, к *Chlamidia psittacii* в титрах выше 1:64 — у 10 детей с ЮРА. По результатам исследования мазков со слизистой носоглотки на патогенную флору у пациентов были обнаружены: золотистый стафилококк (52,5%), бета-гемолитический стрептококк (42,5%) и кандидоз слизистых оболочек (12,5%). Учитывая полученные результаты, можно предположить, что эти микроорганизмы могут играть роль триггеров в развитии этой патологии.

При исследовании основных показателей клеточного звена иммунитета у детей с СЗСТ установлено: у детей с ЮС — достоверное снижение относительного ($P<0,01$) и абсолютного ($P<0,05$) количества общих Т-лимфоцитов, достоверное повышение процентного содержания CD4+-клеток (идентифицирующих хелперно-индуктивную популяцию Т-лимфоцитов) и достоверное ($P<0,001$) снижение средних показателей CD8+-клеток (супрессорно-цитотоксической субпопуляции Т-лимфоцитов), что обусловило значительное повышение индекса супрессии (соотношение CD4+/CD8+) ($P<0,001$); у детей, страдающих ЮРА,— достоверное повышение относительного содержания общих Т-лимфоцитов ($P<0,05$), повышение содержания CD4+-клеток и достоверное понижение CD8+-клеток ($P<0,001$); у детей с СКВ — достоверное снижение относительного ($P<0,01$) и абсолютного ($P<0,05$) количества общих Т-лимфоцитов, достоверное снижение CD8+-клеток ($P<0,001$), что обусловило значительное повышение индекса супрессии (соотношение CD4+/CD8+) ($P<0,001$).

Таким образом, со стороны клеточного иммунитета у детей и подростков, страдающих СЗСТ, отмечаются однотипные изменения, характеризующиеся дисбалансом иммунорегуляторных субпопуляций с преимущественным понижением CD8+-клеток на фоне нормального или повышенного содержания CD4+-клеток, что обуславливает значительное повышение индекса иммуносупрессии.

В результате оценки уровней показателей, характеризующих состояние гуморального звена иммунитета, установлено достоверное повышение относительного количества В-лимфоцитов у детей с СЗСТ ($P<0,01–0,001$) по сравнению с аналогичными показателями у лиц контрольной группы. Дисгаммаглобулинемия у детей с СЗСТ проявлялась значительным повышением концентрации IgG в сыворотке крови ($P<0,01$), а также снижением IgM ($P<0,001$). Таким образом, гуморальное звено иммунитета у детей с СЗСТ характеризуется повышением активности В-лимфоцитов с увеличением концентрации иммуноглобулинов G в сыворотке крови, что подтверждает общность иммунологических сдвигов при СЗСТ.

Выявленные изменения в показателях иммунного статуса свидетельствуют о том, что одной из ведущих причин развития СЗСТ являются нарушения иммунологических механизмов регуляции иммунного ответа с вовлечением CD4+- и CD8+-клеток, активацией В-лимфоцитов и гиперпродукцией IgG, что подчеркивает факт наличия иммунновоспалительного процесса у всех пациентов независимо от нозологической формы заболевания.

При проведении исследования ФНО-α в сыворотке крови у детей с СЗСТ установлено достоверное увеличение содержания ФНО-α в сыворотке крови у детей с ЮРА ($P<0,01$), с ЮС ($P<0,001$) и с СКВ ($P<0,01$) при сравнении с контрольной группой. Индивидуальные значения ФНО-α в сыворотке крови оказались повышены у 8 (88,9%) пациентов с ЮС, у 5 (62,5%) детей с СКВ и у 11 (84,6%) детей с ЮРА. У остальных пациентов уровень ФНО-α был в пределах нормы. Максимальные значения этого показателя отмечены у пациентов с быстро прогрессирующим течением ЮС (263,98 пг/мл) и у детей с системным ЮРА (124,7–128,6 пг/мл). Корреляционный анализ позволил выявить зависимость уровня ФНО-α от степени активности заболевания ($r=0,73$; $P<0,001$) и выраженности суставного синдрома ($r=0,37$; $P<0,05$). Установлена положительная связь содержания ФНО-α с содержанием СРБ ($r=0,64$; $P<0,01$). Содержание ФНО-α было статистически значимо выше у пациентов с высокими значениями ревматоидного фактора (РФ), чем у детей с нормальным уровнем РФ ($P<0,05$). Полученные результаты свидетельствуют о том, что повышение уровня ФНО-α при ЮС, СКВ и при ЮРА отражает воспалительную активность заболевания. Выявленное в нашем исследовании повышение ФНО-α у большинства обследованных пациентов (55,6% у пациентовс ЮС, 37,5% — с СКВ и 84,6% — с ЮРА), вероятно, свидетельствует о высокой активности текущего у них патологического процесса.

По результатам проведенного исследования содержания ИФН-γ в сыворотке крови у всех пациентов с СЗСТ, уровень интерферона-γ был достоверно снижен по сравнению со здоровыми детьми ($P<0,05$). Снижение уровня ИФН-γ у детей с СЗСТ может свидетельствовать в пользу ослабления противовирус-

ного иммунитета, что косвенно подтверждает опосредованную роль вирусов в развитии и прогрессировании СЗСТ. Таким образом, у детей с СЗСТ на этапе развернутых клинических проявлений выявляется дисбаланс цитокинов с провоспалительными и противовоспалительными функциями, что может способствовать поддержанию каскада иммуновоспалительных реакций и вызывать рецидивы заболевания. Перечисленные особенности продукции цитокинов играют патогенетическую роль в поддержании аутоиммунного процесса на этапе клинической манифестации системных аутоиммунных заболеваний.

Значительную роль в развитии и прогрессировании СЗСТ играет ускорение перекисного окисления липидов и несостоятельность антиоксидантной системы. Как известно, нормализующее действие антиоксидантов на факторы иммунитета обусловлено универсальностью точек приложения действия антиоксидантов — клеточных мембран, в т.ч. свободно циркулирующих иммунокомпетентных клеток [7].

Результаты исследования показателей перекисного окисления липидов в сыворотке крови и антиоксидантной системы у детей с СЗСТ представлены в таблице (результаты представлены в виде M±SD/Me).

Таблица — Содержание в сыворотке крови продуктов ПОЛ у детей с СЗСТ

Параметры	Контроль, n=30	Дети с ЮРА, n=13	Дети с ЮС, n=9	Дети с СКВ, n=8
ACW, мкмоль/л	13,72±8,25/13,73	11,52±5,6/9,64*	6,88±1,24/6,85**	7,29±2,62/7,97**
ACL, мкмоль/л	8,81±3,5/10,27	8,11±3,95/7,17*	5,16±1,03/5,12**	4,49±1,3/4,48**
ДК 233, ед.опт.пл.	1,65±0,4/1,05	3,26±0,54/2,27**	6,81±1,01/6,8**	5,39±1,68/5,96***
ДК 278, ед.опт.пл.	0,19±0,1/0,15	1,22±0,19/1,16*	9,88±1,24/1,1***	10,05±3,54/11,02***
МДА, мкмоль/л	6,96±1,42/7,01	7,14±1,84/7,12*	17,95±9,3/15,6***	19,05±9,2/16,7***

* Достоверность различий в сравнении с контролем P<0,05.
** Достоверность различий в сравнении с контролем P<0,01.
*** Достоверность различий в сравнении с контролем P<0,001.

В ходе исследования установлено достоверное (p<0,05–0,001) повышение уровня промежуточных (ДК233, ДК278) и конечных (МДА) продуктов ПОЛ в сыворотке крови пациентов всех клинических групп в сравнении с контрольной группой, что свидетельствует об активации процессов ПОЛ у детей с данной патологией. При проведении корреляционного анализа установлена положительная корреляционная связь между уровнями ДК233, ДК278 в сыворотке крови и СОЭ (r_s=0,287, p<0,001).

Параллельно изменению интенсивности ПОЛ происходит изменение активности системы антиоксидантной защиты (АОЗ). В выведении свободных радикалов и радикальных форм антиоксиданты играют роль системы есте-

ственной детоксикации. Антиокислительная система организма включает ферментные и неферментные ингибиторы перекисного окисления. По результатам исследования у детей с СЗСТ установлено достоверное ($p<0,001$) снижение содержания водорастворимой антиоксидантной способности (ACW) и жирорастворимой антиоксидантной способности (ACL) веществ в сыворотке крови при сравнении с контрольной группой, что предполагает нарушение в процессах антиоксидантной защиты.

При проведении корреляционного анализа установлена отрицательная корреляционная связь между уровнем альфа-ФНО и содержанием ACL в сыворотке крови ($r_s=–0,346$, $p<0,05$). Кроме того, установлена обратная корреляционная связь между содержанием ACW и альфа-ФНО в сыворотке крови ($r_s=–0,54$, $p<0,001$), а также обратная корреляционная связь между содержанием ACL и хроническим носительством ВПГ I и II типов ($r_s=–0,61$, $p<0,05$), между содержанием ACL и хроническим носительством ВЭБ ($r_s=–0,62$, $p<0,05$), между содержанием ACL и наличием хронической носоглоточной инфекции ($r_s=–0,32$, $p<0,01$).

Таким образом выявленные нарушения со стороны системы ПОЛ–АОЗ у детей с СЗСТ могут способствовать поддержанию высокой интенсивности иммунного воспаления.

Выводы. Выявленные изменения в иммунной системе детей с СЗСТ, характеризующиеся дисбалансом иммунорегуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов, дисбалансом цитокинов с провоспалительными и противовоспалительными функциями в сочетании с персистирующей вирусно-бактериальной инфекцией, активацией процессов ПОЛ и ингибированием АОЗ, являются основанием для проведения иммунокорригирующей терапии в комплексном лечении детей с СЗСТ.

Литература

1. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем : МКБ-10: в 3-х т. — Минск : ИнтерДайджест, 2000. — Т. 1, ч. 1. — 698 с.

2. Камышников, В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике : в 2-х т. / В.С. Камышников. — 2-е изд. — Минск : Беларусь, 2002. — Т. 2. — 463 с.

3. Лифшиц, В.М. Биохимические анализы в клинике медицинское информационное агентство : справочник / В.М. Лифшиц, В.И. Сидельникова. — М. : МИА, 2001. — 303 с.

4. Зайчик, А.Ш. Основы патохимии : учебник для мед. вузов / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов. — СПб. : ЭЛБИ-СПб., 2000. — 688 с.

5. Боровиков, В. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере / В. Боровиков. — СПб. : Питер, 2003. — 688 с.

6. Гланц, С. Медико-биологическая статистика : пер. с англ. / С. Гланц. — М. : Практика, 1999. — 459 с.

7. Детская кардиология и ревматология : практ. рук. / под общ. ред. Л.М. Беляевой. — М. : МИА, 2011. — 584 с.

Поступила 14.11.2012

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL CHARACTERISTICS OF SYSTEMIC CONNECTIVE TISSUE DISEASES IN CHILDREN

Chizhevskaya I.D., Belyaeva L.M., Hrustaleva E.K., Kolupaeva E.A., Chesnova S.A., Tour N.I., Yuraga T.M., Solovej O.M., Lyatun A.A.

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

Summary. The article presents the results of complex examination of 60 children with systemic connective tissue diseases (juvenile rheumatoid arthritis, juvenile scleroderma and systemic lupus erythematosus). The immunological alterations in the majority of examined patients were determined. The increase of tumor necrosis factor and the reduction of interferon-γ in blood were revealed. The activation of lipid peroxidation and the reduction in the activity of antioxidant defense were revealed.

Keywords: children, systemic connective tissue diseases, lipid peroxidation, tumor necrosis factor, interferon-γ.

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ФАКТОРОВ НА РАЗВИТИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ СУДОРОЖНЫХ ПРИПАДКОВ У ДЕТЕЙ ПЕРВЫХ ЛЕТ ЖИЗНИ

Шалькевич Л.В.[1], Богданович И.П.[2]

[1]Белорусская медицинская академия последипломного образования;
[2]Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

Резюме. В статье рассматриваются вопросы формирования терапевтической резистентности эпилепсий у детей раннего возраста. Установлено, что максимальный риск развития резистентности наблюдается при начале болезни в течение первых шести месяцев жизни, дебюте болезни с миоклонических припадков, быстром развитии полиморфного характера судорог с высокой частотой эпизодов. Неэффективности лечения также способствуют наличие органической патологии со стороны нервной системы; наличие грубых диффузных изменений на ЭЭГ и структурные нарушения головного мозга. Не оказывают существенного влияния на развитие резистентности наличие эпилепсии у ближайших родственников, патологическое течение беременности и родов у матерей детей, страдающих эпилептическими припадками.

Ключевые слова: эпилепсия, судороги, дети, резистентность

Введение. Особенностью течения эпилепсий детского возраста является относительно большее число труднокурабельных форм по отношению к взрослому населению [1, 2, 3]. Это связано со многими факторами, такими как реализация перинатальной и генетической патологии, влияние внешних факторов в постнатальном периоде. В то же время наличие факторов риска еще не означает их безусловного влияния на развитие тех или иных расстройств [1, 4, 5]. В связи с этим мы проанализировали ряд клинико-анамнестических и параклинических данных в отношении их влияния на развитие фармакорезистентной эпилепсии у детей первых лет жизни.

Материалы и методы. Обследовано 146 детей с эпилептическими припадками в возрасте от трех месяцев до четырех лет. У 34 (23,3%) из них была диагностирована фармакорезистентная эпилепсия. Под этим термином мы понимали отсутствие эффекта от использования не менее двух антиконвульсантов в максимально переносимых дозах, назначаемых последовательно или одновременно, при этом в понятие резистентности не включались случаи, когда противосудорожный препарат отменялся в связи с развитием неприемлемых побочных эффектов. Применялись как базовые антиконвульсанты: вальпроаты, карбамазепины, бензодиазепины, барбитураты, так и относительно новые противосудорожные препараты: ламотриджин, топирамат, леветирацетам.

Результаты и обсуждение. Как показали наши данные, приступы, начавшиеся в течение первых шести месяцев жизни, в дальнейшем были более склонны к развитию медикаментозной резистентности, чем судороги, начавшиеся после этого срока. Так, среди детей с труднокупируемыми приступами у 61,8% (21 больной) первый припадок развился именно в этом возрасте, а из пациентов с контролируемой эпилепсией в первые шесть месяцев жизни заболели 48,2% (54 ребенка).

Вид первого припадка также имел определенное значение в прогнозе течения генерализованного судорожного синдрома в дальнейшем: в группе труднокупируемых судорог во время первого эпизода преобладали миоклонические приступы: 32,4% (11 детей), а среди контролируемых — тонико-клонические: 35,7% (40 детей).

Одновременно просматривалась четкая, статистически достоверная тенденция к быстрому формированию полиморфного характера судорог у пациентов с резистентным характером приступов: в короткие сроки (не более нескольких месяцев) к первичным проявлениям присоединялись другие виды припадков. В наших наблюдениях полиморфные приступы развились у 73,5% (25 пациентов) с резистентностью, в то время как среди детей с контролируемыми припадками полиморфный характер приступов наблюдался практически в два раза реже — только в 36,6% случаев (41 пациент), $p=0,002$.

Была зарегистрирована прямая зависимость между резистентностью к терапии и частотой припадков. Так, у 88,2% (30 детей) с резистентностью к терапии припадки были ежедневными, в ряде случаев — много раз за сутки, у оставшихся 11,8% (4 пациента) они возникали не реже одного раза в несколько дней, в то время как у детей с отсутствием резистентности только у 38,4% (43 ребенка) они были ежедневными, у 8,9% (10 детей) они развивались один раз в 2–3 дня, а у 52,7% (59 детей) они шли с частотой от одного раза в неделю до нескольких месяцев ($p<0,001$ в группе ежедневных резистентных и контролируемых приступов).

Интервал между первым и вторым припадками в жизни имел значимое влияние на прогноз развития фармакорезистентности. В группе детей с некупируемыми судорогами приступы повторились в течение нескольких дней после первого в 67,6% случаев (23 пациента), тогда как во второй группе таких детей было только 38,4% (43 ребенка), $p=0,005$. Интервал между первым и вторым приступами более месяца был лишь у 5,8% (2 детей) с труднокупируемой эпилепсией, в то время как у детей с отсутствием фармакорезистентности он наблюдался почти в трети случаев — 36,6% (41 ребенок).

Органическая патология со стороны нервной системы, выявляемая при осмотре, имела большое значение в оценке предполагаемой эффективности противоэпилептического лечения. Нарушения в виде спастических парезов, клонусов, патологических пирамидных и экстрапирамидных рефлексов значительно преобладали у детей с неуправляемыми приступами (94,1%; 32 ребенка) по сравнению с детьми с контролируемыми припадками (42,8%; 48 детей), $p<0,001$.

Значимым фактором формирования резистентности была динамика психомоторного статуса по мере эволюции эпилептических приступов. Задержка развития различной степени и до начала болезни преобладала у детей с неконтролируемыми приступами в дальнейшем (67,6%; 23 ребенка) по сравнению с детьми второй группы (41%; 46 детей), но по мере течения заболевания эта задержка возросла до 85,3% (29 детей) у детей с некупируемыми судорогами, тогда как у детей, поддающихся противосудорожной терапии, она практически не изменилась (42,8%; 48 детей), $p<0,001$. Необходимо отметить, что при этом у 17,6% (6 пациентов) с резистентной эпилепсией до начала приступов психомоторное развитие соответствовало возрасту, и лишь на фоне судорог наступило ухудшение в психическом и неврологическом статусе. Среди детей с управляемыми припадками подобная ситуация была только у 1,8% (2 детей). Более грубые задержки развития формировались у детей с полиморфными припадками.

Установлена прямая корреляция данных нейрофизиологических методов исследования с развитием терапевтической резистентности эпилептического процесса. Стандартные эпилептиформные паттерны на электроэнцефалограмме (пики, спайки, острые волны, комплексы «острая–медленная волна») значительно чаще наблюдались у больных с фармакорезистентностью (50%; 17 детей), а без нее выявлялись только у 7,1% (8 детей). В то же время грубые диффузные изменения на ЭЭГ, не являющиеся эпилептиформными в классическом понимании, но указывающие на выраженные нарушения функционирования головного мозга, были зарегистрированы у 33,4% (38 детей) с управляемой эпилепсией и у 26,5% (9 детей) с резистентностью. То есть, патологические ритмы на ЭЭГ достоверно преобладали в резистентных случаях (76,5%; 26 детей) по отношению к контролируемым (41%; 46 детей), $p<0,001$. Соответственно и нормальные ритмы в возрастном понимании значительно реже наблюдались у детей с наличием резистентности припадков (23,5%; 8 детей), тогда как у пациентов с ее отсутствием они были зарегистрированы в 59% случаев (66 детей).

Достоверно значимыми в плане прогноза развития резистентности припадков к проводимой противосудорожной терапии были структурные нарушения головного мозга, по данным нейровизуализирующих методов исследования. Проведенные НСГ, РКТ и МРТ показали преобладание частоты нарушений структуры головного мозга у детей с патологией, плохо поддающейся лечению (76,5%; 26 пациентов) по сравнению с детьми с купирующимися приступами (54,5%; 61 пациент), $p=0,037$. Среди изменений и в первой и во второй группе лидировали расширение желудочковой системы и субарахноидального пространства различной степени выраженности. Пороки головного мозга встречались только в резистентной группе (23% всех изменений).

В то же время наличие эпилепсии у ближайших родственников не влияло на развитие фармакорезистентности. В наших исследованиях наследственность по судорогам была отягощена у 23,5% (8 детей) с резистентными формами и у 21,4% (24 ребенка) с нерезистентными.

Незначительное преобладание частоты патологического течения беременности и родов у матерей установлено у детей с труднокупируемой эпилепсией: соответственно у 61,7% (21 пациент) и 64,7% (22 пациента) по сравнению с детьми с контролируемыми припадками: соответственно в 55,4% (62 пациента) и 53,6% (60 пациентов) случаях.

Выводы. Таким образом, факторы, указывающие на риск развития терапевтической резистентности, следующие: приступы, начавшиеся в течение первых шести месяцев жизни; наличие миоклонических припадков во время первого эпизода болезни; быстрое формирование полиморфного характера судорог; высокая частота припадков; короткий интервал между первым и вторым эпизодами болезни; наличие органической патологии со стороны нервной системы; задержка психомоторного развития; наличие грубых диффузных изменений на ЭЭГ; структурные нарушения головного мозга по данным нейровизуализирующих методов исследования. В то же время не оказывали существенного влияния на развитие резистентности наличие эпилепсии у ближайших родственников, патологическое течение беременности и родов у матерей детей, страдающих эпилептическими припадками.

Литература

1. Коротких, М.Ю. Факторы фармакорезистентности эпилепсий у детей / М.Ю. Коротких, Л.Р. Зенков // Неврол. журн. — 2004. — № 6. — С. 19–25.

2. Фармакорезистентные эпилепсии у детей / М.Ю. Никанорова [и др.] // Рус. мед. журн. — 2002. — № 2. — С. 43–45.

3. Aicardi, J. Intractable epilepsy / J. Aicardi, S. Shorvon // Epilepsy. A comprehensive textbook / ed. J. Engel, T.A. Pedley. — Philadelphia, 1997. — P. 1325–1330.

4. Long-term risk of developing epilepsy after febrile seizures: a prospective cohort study / A. Neligan [et al.] // Neurology. — 2012. — Vol. 78, № 15. — P. 1166–1170.

5. Predictors and underlying causes of medically intractable localization-related epilepsy in childhood / Y. Ohtsuka [et al.] // Pediatr. Neurol. — 2001. — Vol. 24, № 3. — P. 209–213.

Поступила 08.11.2012

THE INFLUENCE OF DIFFERENT FACTORS ON THE DEVELOPMENT OF DRUG-RESISTANT SEIZURES IN CHILDREN OF FIRST YEARS LIFE

Shalkevich L.[1], Bogdanovich I.[2]

[1]Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education;
[2]Republican Scientific Practical Centre «Mother and Child», Minsk, Belarus

Summary. Epileptic attacks remain refractory to use antiepileptic therapies in children more than in adults. We studied 146 children at the age from three months

to four years with various kinds of convulsive attacks. The factors affecting the evolution of pharmacoresistant seizures in children were analysed. They were: the beginning of illness within first months of life; myoclonic character of the first attacks; a short interval between the first and the subsequent episodes of illness; fast formation of polymorphic character of seizures; high frequency of attacks; a delay of psychomotor milestones; changes on EEG and brain pathology. The presence of relatives suffering from epilepsy and pregnancy pathology didn't influence the development of drug-resistant epilepsy.

Keywords: epilepsy, seizures, children, drug-resistant.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ЗАЩИТА ПЛОДА ПРИ РОЖДЕНИИ

Г.Г. Шанько, В.Ф. Шанько

Белорусская медицинская академия последипломного образования; Республиканский научно-практический центр детской онкогематологии и иммунологии, Минск, Беларусь

Резюме. В работе подробно рассмотрена функциональная система, защищающая плод во время рождения. Она впервые была изучена и описана профессором П.С.Бабкиным под названием «интранатальная гибернация плода», ее задача — обеспечение выживания плода в экстремальных условиях при переходе его из организма матери во внешнюю среду.

Ключевые слова: интранатальная гибернация плода, новорожденный.

Установлено, что в организме функционируют системы, защищающие плод во время рождения. Это явление было впервые открыто, изучено и описано П.С. Бабкиным в 1984 г. под названием «интранатальная гибернация плода» (ИНГП) (лат. *intro* внутри + *natus* рождение; *hibernation* — зимняя спячка) — физиологическое состояние плода в родах, характеризующееся глубоким торможением функций ЦНС [1]. ИНГП представляет собой неизвестную ранее форму ценогенеза (эмбрио- и фетоадаптация), направленную на защиту и выживание плода в экстремальных условиях при переходе его из организма матери во внешнюю среду. Это открытие П.С. Бабкиным нового направления в неонатологии поколебало существующие воззрения на управляемое, активное ведение родов, ограничение их продолжительности, обезболивание, что якобы позволит снизить риск интранатальных нарушений и частоту родовой черепно-мозговой травмы. По мнению П.С. Бабкина, все эти манипуляции скорее носят отрицательный характер, а главной причиной родовых повреждений является широкое использование методов акушерской активности и форсирование родов [2].

На основании проведенных исследований и полученных данных П.С. Бабкин обосновал положение, согласно которому нарушения у плода в родах, именуемые гипоксическими, в большинстве случаев обусловлены не дефицитом поступления кислорода к плоду, а церебральными расстройствами в результате гиперфузии по магистральным артериям головки плода и затрудне-

ния оттока крови по яремным венам в связи с повторяющимися интенсивными произвольными натуживаниями роженицы.

Проведенное П.С. Бабкиным сравнительное изучение плода и новорожденного человека и крупных домашних животных показало, что у последних, в отличие от человека, не выявляется заметных нарушениий [3]. Эти различия автор связывает не только с тем, что головной мозг плода животных защищен плотным костным каркасом, но и с тем, что роды у них, как правило, протекают самопроизвольно, т.е. без использования каких-либо методов акушерской активности. В одном из своих выступлений на конференции профессор А.Ю. Ратнер говорил о том, что в прошлом, когда роды принимали бабки-повитухи, было меньше повреждений плода, чем в настоящее время при использовании «научно обоснованных» методов родовспоможения.

К сожалению, результаты исследований П.С. Бабкина не получили должного использования в родоразрешении, о них нет даже указаний в современных монографических изданиях по клинической неонатологии. В этой связи мы посчитали целесообразным более подробно изложить теорию ИНГП.

П.С. Бабкиным выдвинуто и аргументировано положение, согласно которому при развитии ИНГП в результате перестройки метаболизма уменьшается потребность в кислороде и поэтому снижается риск возникновения гипоксии. Происходит ограничение, блокирование афферентных потоков, в том числе от ноцицептивных рецепторов. Торможение ЦНС исключает развитие болевого шока. Результаты проводимых П.С. Бабкиным исследований показали, что ИНГП представляет собой физиологическую основу адаптации плода в родах. Без гибернации плод, наверное, погибал бы в родах от болевого шока, гипоксии, нарушения жизненно важных функций.

Все это позволило сформулировать теорию интранатальной адаптации плода, базирующуюся на гибернации и позволяющую понять сущность приспособления плода на данном этапе онтогенеза, объяснить ряд факторов и закономерность в физиологии и патологии его в процессе родов.

Заслуга П.С. Бабкина состоит не только в том, что он выявил новое, неизвестное ранее физиологическое явление, но и установил динамику его развития. В плане гибернации он выделил 3 фазы в состоянии плода, связанные с родами.

Первая фаза — гибернация, начинающаяся в период раскрытия шейки матки, проявляется постепенным уменьшением частоты сердечных сокращений и снижением метаболизма; в период изгнания плода она достигает максимальной степени вследствие глубокого торможения ЦНС и характеризуется полным отсутствием признаков бодрствования и спонтанной двигательной активности, мышечной атонией, арефлексией, отсутствием реакции на свет, звук, нашатырный спирт и различные ноцицептивные раздражители, абсолютной судорожной толерантностью, гипобиотическим уровнем обмена веществ в сочетании с анаэробным гликолизом. Такое состояние продолжается и у полностью родившегося ребенка до первого вздоха (первые 5–30 с).

Вторая фаза — дегибернация, она начинается с первого вздоха и продолжается 2–3 с. За этот период молниеносно снимается торможение нервной системы и возникает состояние бодрствования: ребенок начинает кричать, открывает глаза, возникают спонтанные разгибательные движения, повышается мышечный тонус, ребенок реагирует на внешние раздражители.

Третья фаза — постгибернационная, начинается с установления дыхания и продолжается несколько часов. За это время проявляются рефлексы, свойственные неонатальному периоду. Первые две фазы относятся к родам, с третьей фазы начинается ранний неонатальный период.

Интранатальная гибернация плода позволяет по новому оценить состояние новорожденного в течение первой минуты жизни (до первого вздоха). В этот период (5–30 с, а иногда и несколько дольше — до первого вздоха) физиологичным является состояние резкой мышечной гипотонии, арефлексии, брадикардии и цианотичности. Такое состояние нельзя расценивать как асфиксию новорожденного, так как плод в период интранатальной гибернации имеет низкую потребность в кислороде и весьма устойчив даже к возрастающей гипоксии. В этом плане интересные данные приводит Джеральд М. Феничел в своем руководстве «Педиатрическая неврология: основы клинической диагностики». Приводим дословные выражения автора: «Принято считать, что у новорожденных с легкой гипоксически-ишемической энцефалопатией функции мозга полностью нормализуются… Клинический опыт свидетельствует о том, что плод может переносить выраженную гипоксию без развития поражений мозга». Автор не анализирует причины этого состояния, а руководствуется только своими наблюдениями. Несомненно, что в этом ведущую роль играет интранатальная гибернация плода. Все это указывает на то, что гипоксический фактор поражения головного мозга весьма гипертрофируется в наших русскоязычных изданиях. По-видимому, гипоксический фактор является следствием, а не основной причиной полиэтиологического поражения мозга на ранних этапах его развития.

При любых нормально протекающих родах плод в целом и особенно его мозг испытывают механическое напряжение, дефицит кровоснабжения и недостаток кислорода. В ряде случаев происходит смещение костей черепа и изменение его конфигурации. Это нормальный биологически детерминированный процесс, который не должен вызывать патологических церебральных расстройств. Возникает вопрос, почему эта выраженная механическая нагрузка является физиологическим явлением. Ведь если подобное состояние испытывал бы ребенок грудного и более старшего возраста, то оно, несомненно, привело бы к летальному исходу. Следовательно, в организме человека имеются физиологические процессы, защищающие плод во время рождения, и таким процессом является интранатальная гибернация плода, открытая П.С. Бабкиным. Только с учетом этих данных можно проводить научно обоснованное родовспоможение.

В настоящее время интранатальную гибернгацию плода можно расценивать как физиологическую пластичность головного мозга, т.е. способность нервной ткани изменять структурно-функциональную организацию под влиянием эндогенных и экзогенных факторов. Это обеспечивает адаптацию орга-

низма и эффективную его деятельность в условиях изменяющейся внешней среды.

Следует отметить, что в последнее время наряду с гипоксически-ишемической энцефалопатией новорожденных стали уделять внимание и другим по этиологии энцефалопатиям. Имеется в виду монография А.Б. Пальчика и Н.П. Шабалова «Токсические энцефалопатии новорожденных», где авторы дают характеристику неврологических расстройств у новорожденных при гипербилирубинемиях, алкоголизме, внутриутробной экспозиции наркотических веществ, нейротропных лекарственных средств и некоторых токсических факторах окружающей среды.

Литература

1. Бабкин П.С. Нейрофизиологические и клинические аспекты интранатальной гибернации плода // Журн. невропат. и психиат. им. С.С.Корсакова. — 1984, № 11. — С. 1627–1630.

2. Бабкин П.С. Роды и новорожденный: эволюционные, неврогенные и ятрогенные проблемы. — Воронеж, 2004. — 248 с.

3. Бабкин П.С., Бабкина И.П. Интранатальная гибергация плода. — Воронеж: изд-во ВГУ, 1987. — 120 с.

Поступила 14.11.2012

PHYSIOLOGICAL PROTECTION OF FETUS AT BIRTH

G.G. Shanko, V.F. Shanko

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education;
National Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus

Summary. In this work the functional system of birth protection of fetus was discussed. It was observed by professor Babkin P.S. for the first time and called a «fetal intranatal hibernation». It was directed to fetus survival in extreme conditions when it changes from mother's organism to internal environment.

Keywords: fetal intranatal hibernation, newborn.

ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТЕЙ И ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ПРИ НОСИТЕЛЬСТВЕ РОБЕРТСОНОВСКИХ ТРАНСЛОКАЦИЙ

Головатая Е.И.

Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

Резюме. Проведен ретроспективный анализ пренатального выявления сбалансированных и несбалансированных робертсоновских транслокаций за 1996–2011 гг. Проанализированы данные анамнеза 99 семей, установлены наиболее часто встречающиеся негомологичные транслокации и перинатальные исходы при различных вариантах перестроек хромосом.

Ключевые слова: робертсоновские транслокации, пренатальная диагностика.

Введение. Робертсоновские транслокации (РТ) — это сбалансированные перестройки, при которых происходит центрическое объединение длинных плеч любых двух акроцентрических хромосом с образованием одной метацентрической или субметацентрической хромосомы. Сбалансированные носители РТ имеют 45 хромосом.

РТ являются наиболее частыми сбалансированными структурными перестройками в популяции человека. Частота как среди абортусов, так и среди живорожденных составляет ~1/1000 [1]. Несмотря на то, что обнаружены РТ, включающие все комбинации акроцентрических хромосом, сравнительно часто встречаются две из них: rob(13;14) и rob(14;21) — 75 и 10% от всех негомологичных РТ соответственно [1]. Транслокацию, объединяющую 13q и 14q, наблюдают примерно у 1 человека из 1300 [2, 3].

Хотя носители РТ фенотипически нормальны, у них повышен риск появления несбалансированных гамет и, следовательно, несбалансированного потомства. Он изменяется в зависимости от вида конкретной транслокации и пола носителя. Носители транслокаций, затрагивающих хромосому 21, имеют повышенный риск рождения ребенка с транслокационным синдромом Дауна.

Так как риск по анеуплоидии у плода выше, чем в популяции, то при носительстве РТ рекомендуется пренатальная диагностика.

Целью нашей работы было оценить результаты пренатальной диагностики и перинатальные исходы у носителей РТ для оценки прогноза потомства и выработки тактики медико-генетического консультирования.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ случаев выявления в пренатальной диагностике сбалансированных и несбалансированных РТ, а также результатов кариотипирования при известном семейном носительстве РТ за 1996–2011 гг. Цитогенетическое исследование проводилось с помощью стандартной

методики GTG-banding в первом триместре по клеткам биоптата ворсин хориона, во втором триместре — по клеткам амниотической жидкости. Цитогенетические анализы выполнялись генетической лабораторией ГУ РНПЦ «Мать и дитя». Нормальным считался кариотип, который можно было описать следующими формулами: 46,XX, 46,XY. Во всех остальных случаях кариотип рассматривался как аномальный.

Результаты и обсуждение. За период с 1996 по 2011 гг. проведено цитогенетическое исследование 32 403 образцов амниотической жидкости и 3908 образцов биоптата ворсин хориона. Всего в 99 семьях при проведении пренатальной диагностики выявлены РТ. При впервые установленной РТ кариотипировались родители. Для 99 семей выполнено 128 пренатальных исследований кариотипа. В 61 образце выявлены сбалансированные РТ, в 30 — транслокационная форма синдрома Дауна, в 8 — транслокационная форма синдрома Патау. В 29 случаях получены нормальные кариотипы при семейном носительстве РТ.

Наиболее часто выявлялись перестройки, связанные с РТ между 13 и 14 хромосомами. Пренатальная диагностика проводилась в 46 семьях 57 раз (таблица). В 14 семьях носителем транслокации был отец, в 18 — мать, в 5 семьях при выявленных у плодов транслокациях кариотипы родителей были нормальными, в 9 семьях информация о кариотипах родителей была недоступна. При проведении пренатальной диагностики у 42 плодов выявлен кариотип 45,XX(Y) rob(13;14)(q10;q10). Показаниями для анализа послужили носительство РТ одним из супругов, возраст женщины, риск по синдрому Дауна. В 9 случаях у плодов был выявлен нормальный кариотип. В 6 образцах установлена транслокационная форма синдрома Патау, в двух случаях носителем транслокации был отец, в трех — мать, в одном — *de novo*; во всех случаях на УЗИ выявлены множественные врожденные пороки развития. В 30 семьях, имевших беременности в анамнезе, при семейном носительстве транслокации (18 — mat, 12 — pat) было 35 самопроизвольных абортов в раннем сроке беременности.

Таблица — Результаты пренатального кариотипирования в семьях с выявленными робертсоновскими транслокациями

Робертсоновская транслокация	Количество семей	Количество анализов	Результаты кариотипирования			
			норма	rob	трансл. форма синдрома Дауна	транс.форма синдрома Патау
(13;13)	2	2				2
(13;14)	46	57	9	42		6
(13:15)	1	1		1		
(13;21)	5	8	2		6	
(13;22)	2	2		2		
(14;15)	2	3	2	1		
(14;21)	26	38	12	12	14	
(14:22)	1	2	1	1		
(15;21)	4	4	2	1	1	
(21;22)	1	1		1		
(21;21)	9	10	1		9	
Всего	99	128	29	61	30	8

Второй по частоте выявляемости оказалась транслокация rob(14;21). Пренатальная диагностика проводилась в 26 семьях 38 раз. Носителем транслокации в 7 семьях был отец, в 8 — мать, в 6 семьях выявленные транслокации были *de novo* и в 5 случаях информация о кариотипах родителей недоступна. Частота самопроизвольных абортов в семьях была незначительна. При проведении пренатальной диагностики у 12 плодов выявлен сбалансированный кариотип 45,XX(Y)rob(14;21)(q10;q10). Показаниями для анализа послужили носительство РТ одним из супругов, возраст женщины, риск по синдрому Дауна. В 12 случаях у плодов был выявлен нормальный кариотип. В 14 образцах от 14 семей установлена транслокационная форма синдрома Дауна, показаниями послужили риск по синдрому Дауна — 10, ВПС — 2, носительство РТ одним из супругов — 2. Из 14 семей с выявленной пренатально транслокационной формой синдрома Дауна в 7 он оказался *de novo*, в трех — носителем транслокации был отец, в двух — мать, и в двух — кариотипы родителей недоступны. Еще в трех семьях при материнском носительстве транслокации были дети с синдромом Дауна.

Другие негомологичные транслокации встречались редко (таблица). Во всех вариантах РТ, за исключением тех, где вовлекалась 21 хромосома, при проведении пренатальной диагностики был выявлен нормальный или сбалансированный кариотип. В пяти семьях пренатально были выявлены плоды с транслокационной формой синдрома Дауна за счет rob(13;21). В двух семьях носителем транслокации была мать, в одной из этих семей синдром Дауна пренатально выявлен дважды и было 2 самопроизвольных аборта малого срока беременности, в другой — был ребенок с синдромом Дауна. Еще в трех случаях выявленный пренатально синдром Дауна оказался *de novo*.

В одной из четырех семей с носительством транслокации rob(15;21) матерью, один раз у плода с ВПС также была выявлена транслокационная форма синдрома Дауна, в одной семье был ребенок с синдромом Дауна. На эти три семьи при общем числе беременностей 15 приходится 9 самопроизвольных абортов малого срока беременности.

Среди гомологичных РТ наблюдались только два варианта: rob(13;13) — 2 образца и rob(21;21) — 9 образцов. Во всех случаях наблюдались транслокационные формы трисомных синдромов (Патау и Дауна), все — *de novo*.

В случае несбалансированного кариотипа при РТ хромосомно аномальный зародыш имеет полную анеуплоидию. Только несбалансированные эмбрионы по трисомии 13 или 21 могут сочетаться с продолжением беременности. Трисомии 14, 15 и 22 приводят к выкидышу в первом триместре беременности [3].

По литературным данным, риск наличия транслокационного синдрома Патау у плода при носительстве одним из супругов rob(13;14) незначителен — от 0,4 до 1,5% [4, 5, 6]. Практически нет повторных случаев рождения такого ребенка в одной семье. В нашем исследовании было 46 семей с выявленными пренатально rob(13;14). Транслокационная форма синдрома Патау наблюдалась в шести образцах из 57, повторных случаев диагностики трисомии 13 в одной семье не было.

Наиболее значимой РТ с точки зрения частоты и генетического риска является rob(14;21). Совместная сегрегация у носителей такой транслокации может

привести к эмбриону с транслокационной трисомией 21. Риск транслокационного синдрома Дауна на амниоцентезе у женщин-носительниц составляет около 15% [5, 6, 7, 8]. Риск иметь живорожденного ребенка с синдромом Дауна несколько ниже (~10%). У мужчин-носителей ситуация другая. Известно очень немного случаев синдрома Дауна за счет отцовской rob, и риск является незначительным.

В нашем исследовании было 26 семей, пренатальная диагностика проводилась 38 раз. Из 14 случаев пренатально выявленного транслокационного синдрома Дауна в 7 кариотипы родителей были нормальными, в двух — носителем был отец, в пяти семьях при материнском носительстве транслокаций были плоды или дети с синдромом Дауна.

В пяти семьях с носительством транслокации rob(13;21) пренатальная диагностика проводилась 8 раз и в 6 случаях был установлен транслокационный синдром Дауна. По данным литературы, риск транслокационного синдрома Дауна у плода составляет ~15% при материнском носительстве транслокации и ~1% — при отцовском; риск транслокационной формы трисомии 13 — 0,5% или меньше [5, 6].

В четырех семьях проводилась пренатальная диагностика при материнском носительстве rob(15;21). В одном случае выявлен синдром Дауна. Литературные данные по риску в связи с незначительной частотой носительства данной транслокации значительно варьируют [5, 6].

Все остальные варианты негомологичных РТ встречались в единичных случаях.

Заключение. Риск пренатального выявления несбалансированного кариотипа при носительстве РТ одним из супругов зависит от типа транслокации и пола носителя. Наибольшую клиническую значимость имеют РТ с участием 21 хромосомы, так как при носительстве одним из супругов такой транслокации существует риск рождения ребенка с транслокационной формой синдрома Дауна.

Литература

1. Gersen, S.L. The principles of clinical cytogenetics / S.L. Gersen, M.B. Keagle. — Totowa : Humana Press Inc., 2005. — 596 p.

2. Ньюссбаум, Р.Л. Медицинская генетика / Р.Л. Ньюссбаум, Р.Р. Мак-Инес, Х.Ф. Виллард ; под ред. Н.П. Бочкова. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 620 с.

3. Gardner, R.J.M. Chromosome abnormalities and genetic counseling / R.J.M. Gardner, G.R. Sutherland. — 3rd ed. — Oxford : Oxford University Press., 2004. — 555 p.

4. Harris, D.J. Reproductive risk of t(13q14q) carriers: case report and review / D.J. Harris, L. Hankins, M.L. Begleiter // Am. J. Med. Genet. — 1979. — Vol. 3, № 2. — P. 175–181.

5. Boue, A. A collaborative study of the segregation of inherited chromosome structural rearrangements in 1356 prenatal diagnoses / A. Boue, P. Gallano // Prenat. Diagn. — 1984. — Vol. 4, spec. №. — P. 45–67.

6. Daniel, A. Risks of unbalanced progeny at amniocentesis to carriers of chromosome rearrangements: data from United States and Canadian laboratories / A. Daniel, E.B. Hook, G. Wulf // Am. J. Med. Genet. — 1989. — Vol. 31, № 1. — P. 14–53.

7. Ferguson-Smith, M.A. Prenatal chromosome analysis and its impact on the birth incidence of chromosome disorders / M.A. Ferguson-Smith // Br. Med. Bull. — 1983. — Vol. 39, № 4. — P. 355–364.

8. Stene, J. Genetic risks of familial reciprocal and Robertsonian translocation carriers / J. Stene, S. Stengel-Rutkowski // The cytogenetics of mammalian autosomal rearrangements / ed. A. Daniel, A.R. Liss. — New York, 1988. — P. 3–72.

Поступила 12.11.2012

PERINATAL OUTCOME OF PREGNANCIES AND PRENATAL DIAGNOSTICS IN ROBERTSONIAN TRANSLOCATION CARRIERS

Golovataya E.I.

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

Summary. The aim of this study was to investigate the pregnancy outcome in couples with maternal or paternal robertsonian translocations and to estimate the results of prenatal karyotyping. We analyzed the prenatal karyotyping from 1996 to 2011. The most frequent robertsonian translocations were rob (13;14) and rob (14;21). All homological robertsonian translocations were de novo. For a carrier of robertsonian translocations the risk to have fetus with abnormal karyotype depends on the type of translocation and the sex of a carrier.

Keywords: robertsonian translocations, prenatal diagnostics.

ХРОМОСОМНЫЕ АНОМАЛИИ У МУЖЧИН С НАРУШЕНИЕМ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ (РЕДКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ)

Головатая Е.И., Прибушеня О.В.

Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

Резюме. Представлены три случая диагностики редких хромосомных аномалий у взрослых пациентов с нарушением репродуктивной функции. Семьи обследовались в связи с бесплодием, основным показанием для кариотипирования у мужчин являлась азооспермия. Все пациенты готовились к проведению ЭКО ICSI. При цитогенетическом исследовании были диагностированы двойная робертсоновская транслокация, дисомия Y в сочетании с робертсоновской транслокацией, транслокация между Y и аутосомой.

Ключевые слова: азооспермия, хромосомные транслокации.

Введение. Бесплодие в современной практике акушера-гинеколога и андролога является частой патологией и знания по цитогенетике бесплодия весьма актуальны для практикующего врача. По современным литературным данным, бесплодием страдает не менее 15% супружеских пар, и почти половина всех случаев связана с мужскими факторами [1, 2]. Среди пациентов с азооспермией и тяжелой олигоспермией около 20% нуждаются в генетическом

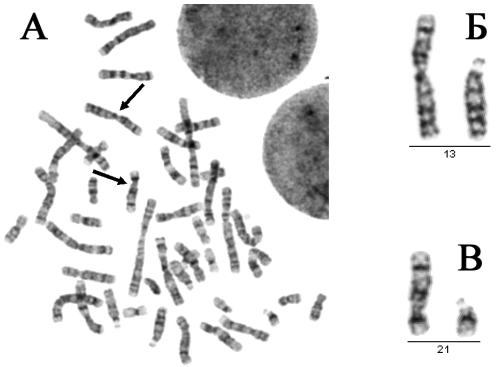
обследовании, и в 15% случаев при необструктивной азооспермии выявляются хромосомные аномалии (чаще всего синдром Кляйнфельтера). Хромосомные транслокации встречаются в 3% случаев при тяжелой олигоспермии и такие пациенты нуждаются в кариотипировании, особенно в циклах ЭКО [3].

Робертсоновские транслокации встречаются с частотой 1:1000 [4] и могут приводить к азоо- или олигоспермии у мужчин. Реципрокные транслокации редко сочетаются с бесплодием [3]. Транслокации между Y-хромосомой и аутосомами являются достаточно редким событием, бесплодие и азооспермия наблюдаются у 80% таких пациентов. В литературе описаны пациенты с Y-аутосомными транслокациями, в которые вовлечены все хромосомы, кроме 20 и 11 [4]. Наиболее часто транслокации возникают между Y-хромосомой и 5,14,15,18 и 22 хромосомами.

Пациентам с тяжелыми нарушениями сперматогенеза необходимо также проводить исследования микроделеций Y-хромосомы, поскольку при полной делеции регионов *AZFa*, *AZFb, AZFb*+с проведение ЭКО TESE/ICSI не может быть рекомендовано, а микроделеция региона *AZFc* может быть передана плоду мужского пола при проведении вспомогательных репродуктивных технологий [5]. В статье представлены редкие клинические наблюдения количественных и структурных аномалий хромосом у мужчин с нарушениями репродуктивной функции.

Материалы и методы. Цитогенетические анализы выполнялись генетической лабораторией РНПЦ «Мать и дитя». Кариотипирование проводилось с помощью стандартной методики GTG-banding. В качестве дополнительного исследования с целью уточнения гетерохроматинового района Y-хромосомы использовался CBG-banding. Нормальным считался кариотип, который можно было описать следующими формулами: 46,XX, 46,XY. Во всех остальных случаях кариотип рассматривался как аномальный.

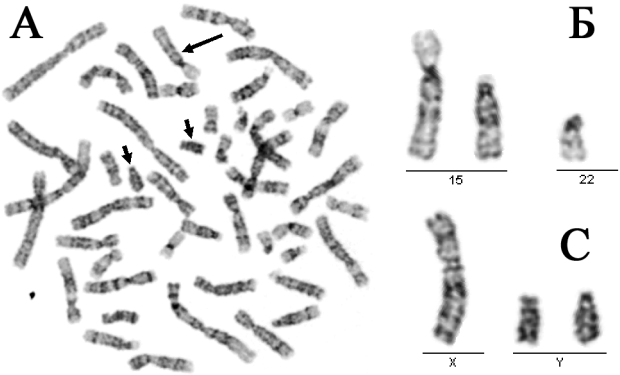
Результаты и обсуждение. Пациент К., белорус, 31 год, обратился в медицинский центр вспомогательной репродукции в связи с первичным бесплодием в течение 3 лет. Фенотипически здоров. При исследовании спермограммы выявлена азооспермия и рекомендовано кариотипирование. При цитогенетическом исследовании лимфоцитов периферической крови установлен кариотип 44,XY,der(13;14)(q10;q10)der(14;21)(q10;q10) (рисунок 1). Родители пациента для обследования недоступны. Как уже было отмечено ранее, робертсоновские транслокации являются наиболее частой структурной перестройкой у мужчин с бесплодием. По некоторым литературным источникам, их частота у стерильных пациентов составляет 0,7%, что в 8,5 раз выше, чем среди новорожденных, по другим — частота робертсоновских транслокаций у них была в 10 раз выше, чем у новорожденных и составила соответственно 5,9:1000 и 0,6:1000 [4]. В нашем исследовании выявлена двойная робертсоновская транслокация между хромосомами 13 и 14 и хромосомами 14 и 21. Ожидаемая вероятность такого события 1:1 000 000.



А — метафазная пластинка 44,XY,der(13;14)(q10;q10)der(14;21)(q10;q10); Б — робертсоновская транслокация между 13 и 14 хромосомами и нормальная 13; В — робертсоновская транслокация между 14 и 21 хромосомами и нормальная 21 хромосома

Рисунок 1 — Кариотип пациента К.

Пациент Т., белорус, 30 лет, обследован в связи с бесплодием. Выявлен кариотип 46,XYY,der(15;22)(q10;q10) (рисунок 2). Частота 47,XYY составляет 1:800–1000 мальчиков. [4]. Как правило, мужчины с полисомией Y фертильны и фенотипически здоровы, однако для них характерно увеличение количества сперматозоидов, несущих одновременно X и Y хромосомы, что повышает вероятность рождения детей с синдромом Кляйнфельтера и дисомией Y [6]. В данном случае наличие дополнительной робертсоновской транслокации, вероятно, привело к нарушению сперматогенеза.

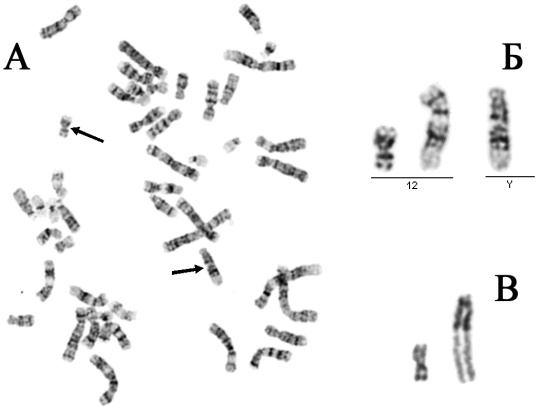


А — метафазная пластинка 46,XYY,der(15;22)(q10;q10); Б — робертсоновская транслокация между 15 и 22 хромосомами, нормальная 15 и нормальная 22 хромосомы; В — половые хромосомы: одна X и две Y

Рисунок 2 —Кариотип пациента Т.

Среди робертсоновских транслокаций наиболее часто встречаются транслокации 13;14 и 14;21, составляющие 75 и 10% соответственно от всех негомологичных робертсоновских транслокаций. В нашем клиническом наблюдении представлена довольно редкая робертсоновская транслокация между 15 и 22 хромосомами в сочетании с дисомией Y. Следует отметить, что сочетание робертсоновских транслокаций с половым бивалентом XY является устойчивой ассоциацией и может приводить к блоку мейоза на стадии пахитены и, как следствие, к выраженному нарушению сперматогенеза [6].

Пациент С., поляк, 33 года, также направлен из центра репродукции в связи с первичным бесплодием и диагностированной азооспермией. Выявлен кариотип 46,Xt(Y;12)(q12;q13) (рисунок 3). Кариотипы родителей — 46,XX, 46,XY. Частота транслокаций между Y и аутосомами в популяции составляет 1:2000. Hsu проанализировал 130 случаев таких транслокаций и отметил, что наиболее часто транслокация происходит между гетерохроматиновым районом Y хромосомы и короткими плечами хромосом “D группы” (13 - 15) или “G группы” (21 и 22) [7]. Большинство их них семейные. Наиболее часто происходят транслокации t(Yq12;15p) и t(Yq12;22p). В семейных случаях фенотипических проявлений нет, фертильность не нарушена [4]. В нашем клиническом наблюдении представлена транслокация между Y и 12 хромосомой *de novo* с точками разрыва на дистальном участке длинного плеча Y и проксимальном участке длинного плеча 12 хромосомы. У пациента не выявлено каких-либо особенностей фенотипа, хромосомная перестройка, вероятно, привела к нарушению фертильности.



А — метафазная пластинка 46,Xt(Y;12)(q12;q13); Б — реципрокная транслокация между Y и 12 хромосомами, нормальная 12 хромосома; В — CBG-banding: измененная Y-хромосома с гетерохроматиновым участком в проксимальном отделе длинного плеча и измененная 12 хромосома с участком гетерохроматина в терминальной области длинного плеча

Рисунок 3 — Кариотип пациента С.

Заключение. Таким образом, у мужчин с бесплодием выявляется весь спектр хромосомной патологии не только по половым хромосомам, но и по аутосомам, включая структурные и числовые аномалии. Понимание причин возникновения нарушений сперматогенеза у таких пациентов позволяет не только избегать необоснованного лечения, но и правильно оценивать прогноз потомства, а своевременное проведение предимплантационной и/или пренатальной диагностики — предотвратить рождение ребенка с наследственной и врожденной патологией.

Литература

1. Bruckert, E. How frequent is unintentional childlessness in Germany? / E. Bruckert // Andrologia. — 1991. — Vol. 23, № 3. — P. 245–250.

2. Juul, S. Regional differences in waiting time to pregnancy: pregnancy-based surveys from Denmark, France, Germany, Italy and Sweden. The European Infertility and Subfecundity Study Group / S. Juul, W. Karmaus, J. Olsen // Hum. Reprod. — 1999. — Vol. 14, № 5. — P. 1250–1254.

3. Evans, M.I. Prenatal diagnoses / M.I. Evans. — N. Y. : McGraw-Hill Companies, 2006. — 767 p.

4. Gersen, S.L. The principles of clinical cytogenetics / S.L. Gersen, M.B. Keagle. — Totowa : Humana Press Inc., Suite, 2005. — 596 p.

5. Nieschlag, E. Andrology. Male reproductive health and dysfunction / S.L. Nieschlag, H. Behre, S. Nieschlag. — Berlin : Springer-Verlag, 2010. — 629 p.

6. Баранов, В.С. Цитогенетика эмбрионального развития человека / В.С. Баранов, Т.В. Кузнецова. — СПб. : Изд-во Н-Л, 2007. — 658 с.

7. Hsu, L.Y. Phenotype/karyotype correlation of Y chromosome aneuploidy with emphasis on structural aberration in postnatally diagnosed cases / L.Y. Hsu // Am. J. Med. Genet. — 1995. — Vol. 53, № 2. — P. 108–140.

8. Genetic abnormalities among severely oligospermic men who are candidates for intracytoplasmic sperm injection / C. Foresta [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2005. — Vol. 90, № 1. — P. 152–156.

Поступила 09.11.2012

CHROMOSOMAL ABNORMALITIES IN INFERTILE MEN

Golovataya E. I., Pribushenya O.V.

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

Summary. We present the clinical and cytogenetic finding of rare numerical and structural chromosomal abnormality in infertile men. All of them were sent from medical reproductive centers and all of them were the candidates for IVF ICSI or TESE/ICSI. Cytogenetic analysis was done through G-banding from blood lymphocyte. We found a double Robertson translocation, a combination of disomic Y with Robertson translocation, a reciprocal translocation between Y chromosome and autosome.

РЕЗУЛЬТАТЫ СЕЛЕКТИВНОГО СКРИНИНГА НЕДОСТАТОЧНОСТИ АЛЬФА-1-АНТИТРИПСИНА СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ

Демидович Т.В., Гусина Н.Б.

Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

Резюме. Недостаточность альфа-1-антитрипсина является одной из самых частых наследственных причин заболеваний печени. Из более чем 900 пациентов с заболеваниями печени неясной этиологии была отобрана группа из 107 человек с низким уровнем альфа-1-антитрипсина для определения носительства мутантных аллелей PiZ и PiS.

У 16 пациентов (14,9%), преимущественно с тяжелыми клиническими проявлениями и ранним возрастом развития заболевания, установлено гомозиготное носительство мутантного аллеля PiZZ. Гетерозиготное носительство PiMZ выявлено у 28 человек (26,3%) с менее тяжелыми клиническими проявлениями и более поздним возрастом начала заболевания. Гетерозиготное носительство аллеля PiS установлено у 2 пациентов (1,8%).

Ключевые слова: недостаточность альфа-1-антитрипсина, заболевания печени, PiZ, PiS.

Введение. Недостаточность альфа-1-антитрипсина (согласно каталогу OMIM, #613490) — это наследственное заболевание, вызванное нарушением синтеза альфа-1-антитрипсина, что, в свою очередь, приводит к снижению его уровня в крови и легких, а также к накоплению мутантного белка в клетках печени. Отсюда основные клинические проявления: хроническая обструктивная болезнь легких, заболевания печени (фиброз, цирроз), панникулиты [1].

Альфа-1-антитрипсин (ААТ) — это гликопротеин с М=52 кДа, принадлежащий к семейству серпинов — ингибиторов сериновых протеаз, к которым относят также антитромбин, С-ингибитор, регулирующий реакции каскада системы комплемента, различные ингибиторы плазминогена [2]. ААТ обладает широким спектром антипротеазной активности, но основной функцией его является ингибирование нейтрофильной эластазы, которая высвобождается в больших количествах из азурофильных гранул нейтрофилов во время воспалительного процесса. Таким образом, это белок острой фазы воспаления и важный компонент существующего в здоровом организме равновесия «протеолиз — антипротеолиз». При бактериальной инфекции или действии некоторых ксенобиотиков в организме запускаются неспецифические реакции воспаления, при этом макрофаги и лейкоциты выделяют протеолитические ферменты, значительную часть которых составляет нейтрофильная эластаза. Нейтрофильная эластаза участвует в естественной деградации матриксных белков — эластина, коллагена, фибронектина, ламинина, протеогликанов. Роль ААТ состоит в ингибировании эластазы и защите таким образом собственных тканей организма от протеолитического воздействия. Он секретируется в основном гепатоцитами, а в небольших количествах макрофагами и клетками бронхиального эпителия.

Ген Pi, ответственный за синтез ААТ, картирован на длинном плече хромосомы 14 [3]. Известна его полная нуклеотидная последовательность размером 12 kb. Ген имеет пять экзонов, кодирующая область захватывает четыре экзона (II–V). В экзоне V расположен активный сайт М358. В этом экзоне наиболее часто встречаются мутации, приводящие к недостаточности ААТ.

Номенклатура аллелей гена Pi основана на электрофоретической подвижности продуктов этих аллелей. Варианты ААТ, двигающиеся наиболее быстро к аноду, названы первыми буквами латинского алфавита. Существует по крайней мере 100 аллелей гена. Из них большинство — нормальные аллели, кроме них есть дефицитные (приводящие к снижению уровня антитрипсина), нулевые и аллели с измененными свойствами. Наиболее частый дефицитный вариант — аллель Z — двигается медленно и расположен очень близко к катоду, в Z-области. Нормальные аллели обычно продвигаются к середине геля и попадают в М-область, поэтому называются чаще всего М-аллелями.

Наиболее известные и распространенные дефицитные аллели — Z и S. До 95% случаев недостаточности альфа-1-антитрипсина обусловлено присутствием аллеля PiZ [4]. Встречается этот аллель преимущественно у европеоидов и характеризуется заменой Glu342Lys. При такой замене в гепатоцитах из мономеров AT-Z формируются полимеры, которые из-за больших размеров не могут покинуть клетку и остаются в виде гранул [5]. Таким образом, лишь небольшая часть молекул ААТ попадает в кровоток (концентрация альфа-1-антитрипсина в плазме при этом снижена до 10% от нормы) и затем в легкие для ингибирования нейтрофильной эластазы. Кроме того, сами по себе гранулы ААТ в печени вызывают повреждения гепатоцитов, что и обуславливает заболевания печени. Тем не менее, установлено, что повреждение печени происходит только у 10% гомозиготных носителей аллеля PiZ. Данный факт объясняется различной эффективностью механизмов деградации полимера в клетке у разных людей, а также индивидуальными особенностями системы фолдинга белков.

Z-мутация встречается с частотой 1 на 2000 населения Северной Европы, имеет наибольшее распространение на юге Скандинавии и северо-западном побережье Европы и уменьшается по направлению к юго-востоку континента [6]. По данным последнего обследования 75 390 жителей Европы, частота генотипа PiZZ была 1:4 727 (самая высокая частота в Дании — 1:1368, самая низкая в России — 1:86 065). Согласно расчетам, в мире проживают более 175 тыс. носителей ZZ-генотипа и свыше 3 млн носителей дефицитных SZ- и SS-аллелей.

Цель работы: разработать комплексный подход к диагностике недостаточности альфа-1-антитрипсина для пациентов с заболеваниями печени неясной этиологии, а также определить частоту носительства мутантных аллелей среди пациентов с заболеваниями печени неясной этиологии.

Материалы и методы. Определение уровня альфа-1-антитрипсина в плазме крови было проведено более чем 900 пациентам, проходившим обследование в генетической лаборатории РНПЦ «Мать и дитя» по поводу уточнения этиологии заболеваний печени неясного генеза. Лекарственно-индуцированные, инфекционные, аутоиммунные заболевания были исключены. Для определения

концентрации ААТ в плазме крови применялся стандартный иммунотурбидиметрический метод, суть которого состоит в том, что антитела к ААТ при добавлении к пробам, содержащим альфа-1-антитрипсин, образуют нерастворимые комплексы. Эти комплексы вызывают изменение абсорбции пропорционально концентрации альфа-1-антитрипсина в пробе пациента.

Определение мутаций в гене Pi проводилось путем оценки полиморфизма длин рестрикционных фрагментов ДНК (рисунок 1) с использованием методики, разработанной Sandford A.J. [7].

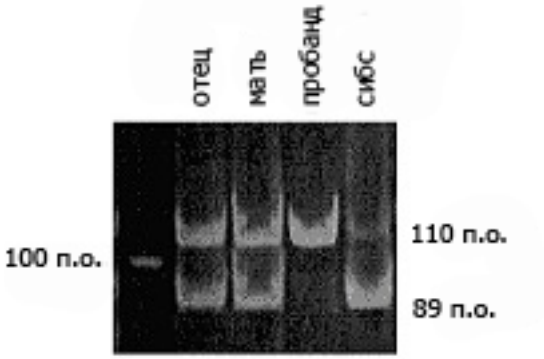


Рисунок 1 — Электрофореграмма продуктов рестрикции при определении носительства аллеля PiZ. В семье № 2 пробанд является гомозиготным носителем мутации Z, мать и отец — гетерозиготными носителями, сибс не имеет аллеля PiZ.

Результаты и обсуждение. По результатам биохимического исследования было отобрано 103 пациента с уровнем альфа-1-антитрипсина ниже 1,4 мг/мл (нижняя граница нормы по данным турбидиметрии). Известно, что биохимическая диагностика не позволяет совершенно четко определить генотип пациента, а, следовательно, и прогнозировать течение заболевания. Кроме того, уровень ААТ в крови не является постоянной величиной, а изменяется на протяжении жизни под действием экзо- и эндогенных факторов [8]. Повышение уровня ААТ наблюдается при воспалениях или некротических процессах, а также во время беременности, снижение происходит при недоедании, заболеваниях, сопровождающихся потерей белка, при терминальной стадии печеночной недостаточности. Исходя из вышесказанного в алгоритм обследования пациентов с предполагаемой недостаточностью ААТ были добавлены молекулярно-генетические методы.

Молекулярно-генетическая диагностика недостаточности ААТ в Республике Беларусь вошла в программу селективного скрининга только в 2003 г. Исследования были направлены на поиск мутаций Z и S, так как они являются наиболее частыми аллелями, обуславливающими дефицит ААТ в крови. PiZ встречается у 1–5% населения Европы, PiS — у 5–10%. Установлено, что повреждение гепатоцитов при недостаточности ААТ вызвано, в первую очередь,

внутриклеточным накоплением и медленным распадом Z-полимеров. Мутантный аллель S самостоятельного значения при заболеваниях печени не имеет. Определение носительства нулевых аллелей не проводилось, так как на данный момент не выявлена связь между носительством нулевых аллелей Pi null и развитием заболеваний печени, кроме того биохимические исследования выявили остаточную активность ААТ у всех пациентов. Снижение уровня ААТ по сравнению с нормальными показателями было установлено у 107 пациентов, которым в дальнейшем была проведена молекулярно-генетическая диагностика носительства двух наиболее частых мутаций, обуславливающих недостаточность ААТ — мутаций Z и S.

В результате исследования было выявлено 16 гомозиготных носителей мутантного аллеля PiZZ (14,9%), 28 гетерозиготных носителей PiMZ (26,3%) и 2 гетерозиготных носителя аллеля PiS (1,8%). При сравнении биохимических и генетических параметров пациентов установлено, что уровни ААТ в крови у гомозиготных и гетерозиготных носителей PiZ существенно различаются ($t=2,11$; $df=15$; $P<0,05$), наблюдаются также значительные различия в степени тяжести заболевания, а также в возрасте начала клинических проявлений. Большинство гомозиготных носителей мутации Z на момент обследования имели признаки тяжелого поражения печени — цирроз печени, криптогенный гепатит, гепатоспленомегалия, причем возраст большинства больных на момент постановки диагноза не превышал 5 лет. Для гетерозиготных носителей были характерны менее тяжелые проявления, преобладающим признаком поражения печени являлась конъюгационная или смешанная желтуха, умеренная гепатоспленомегалия. Возраст пациентов на момент постановки диагноза составлял от 8 до 40 лет.

При обследовании семей пациентов с установленным гомозиготным носительством мутации Z обнаружена широкая вариабельность клинических проявлений даже в пределах одной семьи. В одном случае выявлено гомозиготное носительство PiZ у сибса пациента при полном отсутствии клинических признаков поражения печени или легких. У самого пациента гепатоспленомегалия выявлена в 4 месяца, диагноз при поступлении «гепатит неясной этиологии». Это говорит, в свою очередь, о том, что в развитии заболевания важную роль играют индивидуальные особенности систем деградации Z-полимеров, а также эффективность регуляции образования третичной и четвертичной структуры белка. Таким образом, если на сегодня процессы, способствующие поражению легких при недостаточности ААТ, являются более или менее понятными, то относительно поражения печени остается множество нерешенных вопросов. Необходимо более глубокое изучение факторов, предрасполагающих к печеночной недостаточности у пациентов.

Заключение. Исходя из полученных результатов, можно сделать следующие выводы:

1. Всем пациентам с хроническими заболеваниями печени показано плановое определение генотипа и уровня ААТ. Это обусловлено отсутствием па-

тогномичных признаков заболевания и невозможностью постановки правильного диагноза только на основании клинических данных.

2. Определение концентрации ААТ в плазме крови является достаточно информативным методом диагностики заболевания, но служит в основном для сужения выборки пациентов с целью дальнейшего генотипирования.

3. Мутация Z является основной причиной дефицита ААТ в группе больных с заболеваниями печени.

4. Для пациентов с генотипом PiZZ характерны тяжелые поражения печени, возникающие преимущественно в раннем детском возрасте. Гетерозиготные носители мутации Z, как правило, наблюдаются с умеренными признаками поражения печени, манифестирующими в более позднем возрасте.

С внедрением генодиагностики многие европейские страны, США проводят популяционные скрининги. Так, при помощи скринингoвой программы в США среди пациентов с хроническими бронхитами, эмфиземой, бронхиальной астмой и людей, в семьях которых были случаи недостаточности ААТ, у 15 % обследуемых обнаружили дефицит ААТ [9]. Пилотные исследования новорожденных проводятся не только в США, но и в Бельгии, Чехии и других странах. Комплексный подход к диагностике заболевания с использованием биохимических и молекулярно-генетических методов дает возможность не только поставить правильный диагноз в ранние сроки, но и прогнозировать течение заболевания, а также позволяет провести своевременное лечение в том случае, когда речь может идти о единственно возможном варианте — трансплантации печени. В настоящее время активно изучаются новые методы коррекции недостаточности ААТ, исследуются возможности генотерапии, а также проводится поиск молекул — регуляторов фолдинга белков в гепатоцитах. С появлением новых возможностей лечения проблема адекватной и своевременной диагностики приобретет еще большую актуальность.

Литература

1. DeMeo, D.L. Alpha 1-antitrypsin deficiency. 2: Genetic aspects of alpha (1)-antitrypsin deficiency: phenotypes and genetic modifiers of emphysema risk / D.L. DeMeo, E.K. Silverman // Thorax. — 2004. — Vol. 59, № 3. — P. 259–264.

2. Perlmutter DH. 1-Antitrypsin deficiency / I.M. Arias [et al.] // The liver, biology and pathobiology. — N. Y., 2001. — P. 699–719.

3. Characterization of the gene and protein of the alpha 1-antitrypsin “deficiency” allele Mprocida / H. Takahashi [et al.] // J. Biol. Chem. — 1988. — Vol. 263, № 30. — P. 15528–15534.

4. Estimated numbers and prevalence of PI*S and PI*Z alleles of alpha1-antitrypsin deficiency in European countries / I. Blanco [et al.] // Eur. Respir. J. — 2006. — Vol. 27, № 1. — P. 77–84.

5. Askari F.K. Molecular mechanism of hepatocellular injury in alpha1 antitrypsin deficiency / F.K. Askari // Hepatology. — 2005. — Vol. 21, № 6. — P. 1745–1749.

6. PI S and PI Z alpha-1 antitrypsin deficiency worldwide. A review of existing genetic epidemiological data / F.J. de Serres [et al.] // Monaldi Arch. Chest Dis. — 2007. — Vol. 67, № 4. — P. 184–208.

7. Z and S mutations of the α1-antitrypsin gene and the risk of chronic obstructive pulmonary disease / A.J. Sandford [et al.] // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. — 1999. — Vol. 20, № 2. — P. 287–291.

8. Laboratory testing of individuals with severe alpha1-antitrypsin deficiency in three European centres / M. Miravitlles [et al.] // Eur. Respir. J. — 2010. — Vol. 35, № 5. — P. 960–968.

9. Alpha-1-antitrypsin deficiency. High prevalence in the St. Louis area determined by direct population screening / E.K. Silverman [et al.] // Am. Rev. Respir. Dis. — 1989. — Vol. 140, № 4. — P. 961–966.

Поступила 14.11.2012

RESULTS OF SELECTIVE SCREENING FOR ALPHA-1-ANTITRYPSIN DEFICIENCY IN PATIENTS WITH LIVER DISORDERS

Demidovich T., Gusina N.

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

Summary. α-1-Antitrypsin deficiency is one of the most common hereditary disorders. Cholestasis and cirrhosis in infants and hepatitis in adults are the most important clinical manifestations. Prevention of liver disease is impossible; transplantation is reserved for cases of severe cirrhosis. There was used a complex diagnostic algorithm to determine the frequency of alpha-1-antitrypsin deficiency in children and adults with chronic liver disease and neonatal cholestasis syndrome. 14,9 % of patients with severe liver dysfunction appeared to be homozygous for mutant PiZ allele, while the patients with mild clinical manifestations had PiMZ genotype (26,3%).

Keywords: antitrypsin deficiency, liver disorders, PiZ, PiS.

ОБЩИЙ АРТЕРИАЛЬНЫЙ СТВОЛ (ИЗОЛИРОВАННЫЕ И СОЧЕТАННЫЕ ФОРМЫ): КЛИНИЧЕСКИЕ И ГЕНЕАЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Ильина Е.Г., Ершова-Павлова А.А., Лазаревич А.А., Наумчик И.В.

Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

Резюме. Впервые установлена популяционная частота общего артериального ствола (ОАС). Даны подтверждения мультифакториального генеза: разница в поражении полов и частоте сочетанных врожденных пороков сердца (ВПС) с ОАС у мальчиков и девочек, структура семейного накопления. Показано достоверное повышение частоты спонтанных абортов ранних сроков у матерей пробандов, что свидетельствует о вкладе рецессивной компоненты. Установлена высокая частота сочетанных ОАС с крайне тяжелым витальным прогнозом, что свидетельствует о необходимости оптимизации их пренатальной диагностики. Риск повторного рождения ребенка с любым типом ВПС в семьях пробандов оказался достаточно высоким — 11,9%, для ОАС — 7,1%.

Ключевые слова: врожденный порок сердца, общий артериальный ствол, тип наследования, риск повторения.

Введение. ВПС создают серьезные медицинские и социально-экономические проблемы в связи с высокой частотой (10:1000) [1], летальностью при многих нозологических формах, ухудшением качества жизни и сложностью лечения таких пациентов. Предполагается, что до 90% ВПС имеют мультифакториальную природу, 8% связаны с генной и хромосомной патологией [2, 3].

ВПС включают множество анатомических вариантов, одним из которых является ОАС, составляющий примерно 5% от всех форм ВПС [4]. Анатомические особенности ОАС изучены достаточно полно, разработаны методы хирургического лечения [5], но формально-генетические характеристики представлены в отдельных публикациях и лишь по некоторым позициям. Так, сопутствующие врожденные пороки развития (ВПР) обнаружены у 40% пациентов с ОАС [2]. Частота ОАС у мальчиков и девочек оказалась одинаковой по данным чешских исследователей [1]. Описаны наблюдения ОАС у сибсов и в кровно-родственном браке [6], при хромосомной патологии, в основном при делеции 22q11.2 [2].

Для ОАС до настоящего времени не установлены популяционные частоты, структура исходов беременностей пораженным плодом, частота летальных исходов и «индикаторов» рецессивного и доминантного наследования, риск повторения, спектр сопутствующих ВПР, возможные тератогенные воздействия. В русскоязычной литературе не найдено работ по клинико-генеалогическому анализу ОАС. В Беларуси такие исследования не проводились.

Цель работы: изучить клинические и генеалогические аспекты изолированных и сочетанных форм ОАС и рассчитать риск повторения для сибсов пациентов с ОАС.

Материал и методы исследования. В анализ включены 96 случаев ОАС (изолированные и системные наблюдения) по данным архива РНПЦ «Мать и дитя» за период 1980–2011 гг.

Использовались клинико-генеалогический и цитогенетический методы исследования, достоверность различий определялась t-тестом по Стьюденту.

Результаты исследования и обсуждение. Установлено, что популяционная частота ОАС в Беларуси составляет в среднем 2,1:10 000 рождений с незначительными колебаниями от 21 до 29 случаев в год. Данных по другим странам в литературе не найдено.

Из 96 наблюдений ОАС в 38 случаях пробанды были женского пола, в 58 — мужского. В отличие от данных литературы разница в поражении полов оказалась достоверной (t=2,9; P<0,01), что характерно для ВПР мультифакториального генеза.

Особенностей течения беременности пробандом с ОАС по сравнению с популяционными данными не выявлено. Частота недонашиваемости составила 9,6% по сравнению с 11% в популяции (t=5,5; P>0,05), мертворожденных в изученной выборке не было. У доношенных детей средняя масса тела не отличалась от популяционной: 3250±210 г у девочек и 3350±275 г у мальчиков.

Прерывание беременности по генетическим показаниям при выявлении ОАС при ультразвуковом исследовании проведено в 24% случаев. Необходимо отметить, что при ОАС имеется высокая частота неблагоприятного витального прогноза — в изученной группе больше года выживал только 1 ребенок из 10, остальные погибали вскоре после рождения или в первом полугодии жизни. Во многом это было связано с наличием иных анатомических форм ВПС, усугубляющих витальный прогноз у пробандов с ОАС. Наличие других форм ВПС у пробандов с ОАС отмечено у 52,6% девочек и 36,5% мальчиков (всего 41 ребенок). Различие в степени тяжести поражения для разных полов характерно для мультифакториального наследования. Наши наблюдения позволяют рекомендовать в случае ультразвукового выявления ОАС у плода проведение углубленного ультразвукового обследования для исключения у него других аномалий развития сердца, наличие которых утяжеляет клиническую картину и ухудшает витальный прогноз. Структура сопутствующих ВПС у пробандов с ОАС представлена в таблице, из которой видно, что преобладающим был дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП), остальные анатомические формы ВПС встречались значительно реже.

Таблица — Структура ВПС, сопутствующих ОАС

Тип ВПС	Абсолютная частота	% от всех пробандов с ОАС
Дефект межжелудочковой перегородки	47	48,96
Дефект межпредсердной перегородки	8	8,33
Фиброэластоз	5	5,21
Транспозиция магистральных сосудов	3	3,12
Декстокардия	3	3,12
Атриовентрикулярная коммуникация	3	3,12
Стеноз легочной артерии	2	2,08
Атрезия митрального клапана	1	1,04
Персистирование боталлова протока	1	1,04
Стеноз аорты	1	1,04

Специфических или потенциальных тератогенных воздействий во время беременности не отмечено ни у одной из матерей пробандов. У всех кариотипированных пробандов или их родителей аномалий хромосомного набора не выявлено, кроме перицентрической инверсии 9 хромосомы у одного из отцов (вариант нормы).

Средний возраст матерей (25,4±0,3 года) не отличался от популяционного (25,6±0,1 года), также как и средний возраст отцов («индикатор» вклада доминантной компоненты) (26,7±0,3 и 27,2±0,1 года соответственно), что свидетельствует против существенного его вклада в этиологию ОАС.

Частота спонтанных абортов ранних сроков («индикатор» рецессивного наследования) у матерей достоверно превысила популяционную — 24,3±0,3 и 11,1+0,1% соответственно ($t=2,4$; $P<0,01$). Случаев кровного родства или снижения брачной дистанции не отмечено, тем не менее мы полагаем наличие вклада рецессивной компоненты в этиологию ОАС.

При изучении семейных случаев ОАС (11 наблюдений) выявлены следующие варианты:

- ОАС и ДМЖП у пробанда — ДМЖП у отца;
- ОАС — стеноз аортального клапана у брата;
- ОАС — ВПС у тети по материнской линии и ВПС у двоюродной сестры по отцу;
- ОАС — ВПС у дяди и тети по материнской линии;
- ОАС — ОАС у брата и ВПС у двоюродной сестры по материнской линии;
- ОАС и ДМЖП — ОАС и ДМЖП у брата;
- ОАС — ВПС у двоюродного дяди по материнской линии, два наблюдения;
- ОАС — ВПС у двоюродной сестры;
- ОАС — ОАС и ДМЖП у брата и ДМЖП у другого брата;
- ОАС — ВПС у бабушки и сестры, гидроцефалия и тетрада Фалло у брата.

Среди 42 сибсов пробандов с ОАС различные типы ВПС были выявлены у пяти из них, что позволило определить риск повторения ВПС в целом, который составил 11,9%, ОАС был у трех из сибсов, риск повторения — 7,1%. Конечно, для уточнения этих цифр требуется дальнейшее накопление материала.

Прочие ВПР у родственников отмечены в четырех семьях:

- дистрофия сетчатки у отца;
- гидроцефалия у брата (в 2 семьях);
- синдактилия у матери;
- комплекс амниотических тяжей у двоюродного брата.

Выводы

1. Разница в поражении полов и частоте сочетанных ВПС с ОАС, структура семейного накопления расценены как свидетельство мультифакториального происхождения этих форм ВПС.

2. Тяжелый витальный прогноз при ОАС обусловлен во многих случаях наличием сочетанных ВПС и свидетельствует о необходимости оптимизации пренатальной диагностики этих ВПР.

3. Частота недонашиваемости беременностей плодом с ОАС и средняя масса тела доношенных младенцев не отличались от популяционных данных.

4. Отсутствие повышения среднего возраста отцов пробандов предполагает несущественный вклад доминантной компоненты в этиологию ОАС.

5. Достоверное повышение частоты спонтанных абортов ранних сроков у матерей пробандов с ОАС свидетельствует о вкладе рецессивной компоненты в их происхождение.

6. Риск повторного рождения ребенка с любым типом ВПС оказался достаточно высоким — 11,9%, при изолированном или сочетанном ОАС составил — 7,1%.

Литература

1. Belucco F., Belangero S., Farah L., Machado M. et al. Investigating 22q11.2 deletion and other chromosomal aberrations in fetuses with heart defects detected by prenatal echocardiography // Pediatr. Cardiol. — 2010. — V. 31. — P. 1146–1150.

2. Marino B., Digilio M. Congenital heart disease and genetic syndromes: specific correlation between cardiac phenotype and genotype // Cardiovasc. Pathol. — 2000. — V.9. — P. 303–315.

3. Xu Y., Wang J., Zhao P., Wang X. et al. Detectening 22q11.2 deletions in Chinese children with conotruncal heart defects // BMC Med. Gene. — 2011. — V. 12. — P. 169–176.

4. Nordenderg D., Yanna B., Fouron J., Kaloustian V. Atrial septal defect, ventricular septal defect and coarctation of the aorta in sibs // Am. J. Med. Genet. — 1989. — V. 32. — P. 182–183.

5. Selvan J., Uthaman B., Abushaban L., Quabandi M. et al. Long term follow-up of persistent truncus arteriosus: Kuwait experience // Med. Princ. Pract. — 2012. — V. 3. — P.277–281.

6. Rein A., Dollberg S., Gale R. Genetics of conotruncal malformations: review of the literature and report of consanguineous kindred with various conotruncal malformations // Am.. J. Med. Genet. — 1990. — V. 36. — P. 353–355.

Поступила 12.11.2012

TRUNCUS ARTERIOSUS (ISOLATED AND COMPLEX FORMS): CLINICAL AND GENEALOGICAL ASPECTS

Ilyina H.G., Ershova-Pavlova A.A., Lazarevitch A.A.

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

Summary. There is the evidence of multifactorial genesis of truncus arteriosus (TA): different sexual predisposition (prevalence of boys), more frequent complex and severe TA in girls, and the structure of familial distribution. The increase of spontaneous abortions in the first trimester in proband's mothers is the evidence for possible contribution of recessive component. The high frequency of complex TA was established with poor vital prognosis with the necessity of improvement of prenatal diagnostics. There was calculated the high risk for sibs on any type of heart defect (11,9%), the risk for TA is 7,1%.

Keywords: congenital heart defect, truncus arteriosus, type of heredity, recurrence risk.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЧИСЛОВЫХ АНОМАЛИЙ ХРОМОСОМ МЕТОДОМ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ ПЦР В ГРУППЕ ПЛОДОВ С ВЫСОКИМ РИСКОМ ОБНАРУЖЕНИЯ ХРОМОСОМНОЙ ПАТОЛОГИИ

Осадчук Т.В., Савенко Л.А., Шепелевич Е.В., Плевако Т.А., Крицкая Т.М.

Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

Резюме. Числовые аномалии хромосом (анеуплоидии) являются самой частой причиной врожденной патологии человека. Частота трисомии хромосомы 21 (синдром Дауна) составляет в Беларуси 1:780. Одним из эффективных

подходов для быстрой диагностики анеуплоидий является метод количественной флуоресцентной ПЦР. Разработан протокол ДНК-диагностики наиболее частых анеуплоидий с использованием мультиплексной ПЦР и автоматического капиллярного электрофореза на основе одновременного анализа 15 высокоинформативных микросателлитных маркеров хромосом 13, 18, 21, X, Y. С помощью данного метода проанализировано 200 образцов ДНК плодов из группы риска по выявлению хромосомной патологии, числовые аномалии хромосом обнаружены в 18 случаях (9%).

Ключевые слова: пренатальная диагностика, числовые аномалии хромосом человека, анеуплоидия, флуоресцентная количественная ПЦР.

Введение. Числовые аномалии хромосом являются самой частой причиной врожденной патологии человека. Частота трисомии хромосомы 21 (синдром Дауна) составляет в Беларуси 1:780 [1]. Высок процент случаев, когда анеуплоидия у плода приводит к самопроизвольному аборту. В настоящее время в Беларуси пренатальная и постнатальная диагностика числовых аномалий хромосом проводится с помощью цитогенетического исследования (кариотипирования), надежного и широко используемого метода выявления хромосомных болезней. Основным достоинством метода является возможность одновременного анализа всех хромосом кариотипа и определение хромосомных перестроек размером не менее 5–10 млн пар нуклеотидов. При пренатальной диагностике в зависимости от срока беременности проводят цитогенетическое исследование клеток ворсин хориона, плаценты, амниотической жидкости или пуповинной крови плода. Однако кариотипирование плода на любом сроке беременности представляет собой длительный (14–21 день), трудоемкий процесс, не позволяющий быстро сделать заключение о наличии хромосомной патологии. В ряде случаев технические проблемы, возникающие при кариотипировании, такие как отсутствие роста культуры при исследовании амниоцитов или ворсин хориона, делают проведение анализа невозможным. В этих случаях показана повторная инвазивная диагностическая процедура, которая увеличивает риск развития акушерских осложнений [2].

Современные молекулярно-генетические технологии позволяют проводить эффективную диагностику числовых аномалий хромосом с применением ДНК-анализа и дополнить стандартный цитогенетический анализ новыми возможностями. Наибольшее распространение получил метод количественной флуоресцентной полимеразной цепной реакции (КФ-ПЦР). Для выявления анеуплоидий методом КФ-ПЦР исследуют области хромосом, содержащие полиморфные тандемные повторы (микросателлитные маркеры). С целью увеличения информативности, как правило, используют 3–4 маркера на каждую хромосому [3]. Однако этот метод не заменяет кариотипирования. В пренатальной диагностике он применяется в качестве дополнительного при необходимости быстрого исследования состояния плода с высоким риском хромосомной патологии, в том числе и с хромосомным мозаицизмом, кариотип которого будет в дальнейшем детально проанализирован [4–6].

Цель работы: разработка и внедрение эффективной технологии диагностики наиболее частых числовых аномалий хромосом человека с применением инновационной технологии ДНК-анализа.

Материалы и методы исследования. В группу исследования вошли 200 беременных женщин, имеющих риск по выявлению хромосомной патологии у плода. На момент проведения молекулярно-генетического исследования анализ кариотипов плодов находился в работе.

Выполнение методики состоит из трех основных этапов:

• выделение ДНК;

• амплификация участков хромосом, содержащих микросателлитные маркеры с помощью ПЦР;

• анализ продуктов ПЦР.

В качестве биологического материала использовалась ДНК плодов, выделенная из клеток амниотической жидкости (амниоцитов).

Амплификацию проводили с использованием праймеров, фланкирующих последовательности, содержащие микросателлитные маркеры. В ПЦР использовались меченые варианты прямых праймеров, имеющие одну из четырех флуоресцентных меток.

Реакционная смесь с конечным объемом 25 мкл содержала однократный ПЦР буфер, 2,5 мМ $MgCl_2$, 200 мкМ dNTP, и 1,5 ЕД Taq-полимеразы. Концентрация праймеров варьировала от 1,5 до 10 пМ на 1 пробу. После денатурации образцов при 94 °С в течение 10 мин. следовали 25 циклов амплификации при следующих температурно-временных условиях: 30 с денатурации при 94 °С; 60 с отжига при 57 °С и 2 мин. синтеза при 72 °С. На завершающей стадии синтеза пробирки выдерживали в течение 5 мин. при 72 °С.

Продукты ПЦР анализировали с помощью автоматического капиллярного электрофореза в генетическом анализаторе ABI PRISM 310. Из каждой реакции 1 мкл амплификата смешивали с 0,6 мкл маркера молекулярного веса LIZ 500 (Applied Biosystems) и 8 мкл деионизированного формамида. Смесь денатурировали 2 мин. при 95 ºС. Электрофорез проводили при следующих параметрах: время инъекции образца в капилляр — 5 с, время разделения — 28 мин., напряжение — 15 кВ, длина детектора — 47 см. Для разделения использовали 4% раствор полимера POP–4™ (Applied Biosystems). Обработку данных и определение аллелей выполняли с помощью пакета компьютерных программ GENESCAN.

Результаты исследования и обсуждение. Для практического тестирования отобрано 15 микросателлитных маркеров:

3 микросателлитных маркера хромосомы 21 — D21S11, D21S1411, D21S1435;

4 микросателлитных маркера хромосомы 13 — D13S634, D13S252, D13S305, D13S325;

4 микросателлитных маркера хромосомы 18 — D18S391, D18S390, D18S386, D18S535;

3 микросателлитных маркера хромосомы X — DXS981, DXS1187, AMEL;

1 микросателлитный маркер хромосомы Y — DYS448 (для определения пола, а также для установления синдрома Кляйнфельтера).

Для определения уровня гетерозиготности и информативности отобранных микросателлитных маркеров хромосом 13, 18, 21, X анализ исследуемых фрагментов ДНК выполнен в 50 образцах (100 хромосом) контрольной выборки.

Гетерозиготность маркеров в популяции Беларуси рассчитывали по формуле $H=1-\sum q^2$ исходя из закона Харди — Вайнберга для мультиаллельных локусных систем.

Полученные данные свидетельствуют, что все маркеры обладают высоким уровнем гетерозиготности и могут быть эффективно использованы для определения анеуплоидий хромосом 13, 18, 21 и X методом количественного определения аллелей внутрилокусных микросателлитных маркеров.

Характеристики полиморфных микросателлитных маркеров хромосом 21, 13, 18, X в популяции Беларуси, определенных в процессе исследования, представлены в таблице.

Таблица — Характеристика полиморфных микросателлитных маркеров хромосом 21, 13, 18, X в популяции Беларуси

Хромосома	Маркер	Область локализации	Размер аллелей	Число аллелей	Гетерозиготность, %	Флуоресцентная метка
21	D21S11	q22.1	235–270	13	86	FAM
	D21S1411	q22.3	291–339	15	86	NED
	D21S1435	q21.3	171–195	6	80	FAM
13	D13S634	q21.33	391–419	11	90	FAM
	D13S252	q12.2	278–306	9	72	PET
	D13S305	q13.3	435–459	8	80	VIC
	D13S325	q14.11	202–224	11	86	VIC
18	D18S391	p11.31	150–166	5	62	VIC
	D18S390	q22.3	272–300	10	72	NED
	D18S386	q22.1	338–390	19	96	VIC
	D18S535	q12.3	464–488	7	76	FAM
X	DXS1187	q26.2	134–155	7	78	NED
	DXS981	q13.1	236–258	10	74	NED

Одновременное определение нескольких маркеров каждой из анализируемых хромосом позволяет сократить время анализа и снизить затраты на его выполнение. На основании проведенного исследования разработан метод ДНК-диагностики наиболее частых анеуплоидий (синдромов Дауна, Эдвардса, Патау, Тернера, Кляйнфельтера) и триплоидии с использованием мультиплексной ПЦР и автоматического капиллярного электрофореза. Выполнение методики включает в себя одновременное тестирование 15 микросателлитных маркеров хромосом 13, 18, 21, X, Y в ходе одного анализа.

Разработанный метод ДНК-диагностики был использован для анализа анеуплоидий в группе из 200 беременных, имеющих риск хромосомной патологии у плода. Числовые аномалии хромосом были идентифицированы

в 18 образцах ДНК (9%) и включали трисомию хромосомы 21 (8 пробандов), трисомию хромосомы 18 (5 пробандов), трисомию хромосомы 13 (1 пробанд), триплоидию (3 пробанда), мозаичную форму моносомии хромосомы X (1 случай) — кариотип 45,X[50]/46,XY[5]. Во всех случаях диагноз, установленный при ДНК-анализе, был подтвержден цитогенетически. В 9 из 18 случаев, по результатам скрининга первого триместра, беременные женщины имели высокий комбинированный риск хромосомной патологии у плода. В остальных девяти случаях были обнаружены видимые при УЗИ пороки развития плода.

Пример диагностики трисомии хромосомы 18 представлен на рисунке.

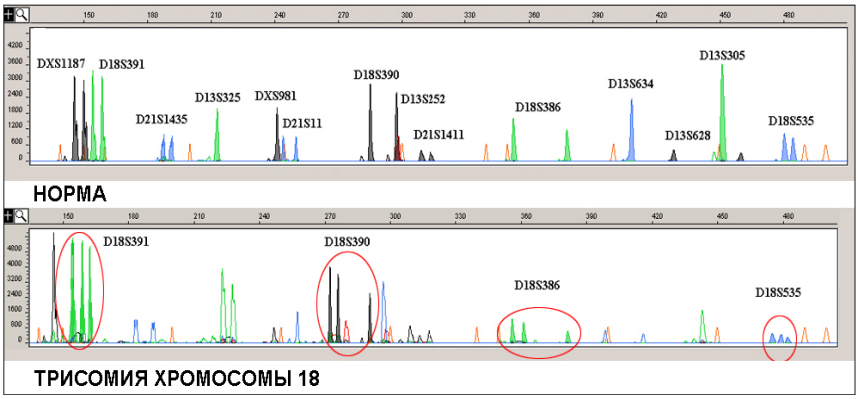


Рисунок — Результаты ДНК-анализа 15 микросателлитных маркеров хромосом 13, 18, 21, X, Y в норме и при трисомии хромосомы 18

Нами также проанализированы временные характеристики разработанного протокола. Показано, что результат ДНК-диагностики числовых аномалий хромосом при применении технологии КФ-ПЦР может быть получен менее чем через 6 ч после выполнения амниоцентеза.

Заключение. ДНК-анализ может быть рекомендован для выявления трисомии хромосом 21, 13, 18, моносомии X, полисомии X, дополнительной хромосомы X в мужском кариотипе, триплоидии в следующих случаях:

- при проведении пренатальной диагностики у плодов, имеющих высокий риск хромосомной патологии;
- новорожденным и пациентам с клиническими признаками хромосомной патологии;
- при установлении диагноза у плодов после прерывания беременности по медико-генетическим показаниям.

Данная технология может применяться также для установления родительского происхождения дополнительной хромосомы при анеуплоидии или хромосомного набора при триплоидии.

Метод отличается высокой точностью даже при небольшом количестве материала, позволяет одновременно тестировать несколько образцов, а по чувствительности и специфичности не уступает стандартному кариотипированию.

Результат ДНК-диагностики числовых аномалий хромосом при применении разработанного протокола может быть получен через 6 ч после забора биологического материала. Это значительно сокращает время диагностики анеуплоидий и позволяет прервать беременность при обнаружении тяжелой хромосомной патологии в оптимальном сроке.

Литература

1. Зацепин, И.О. Аутосомные трисомии у потомков облученных родителей на примере синдрома Дауна : автореф. дис. … канд. биол. наук : 03.00.15, 03.00.01 / И.О. Зацепин ; Ин-т генетики и цитологии НАН РБ. — Минск, 2004. — 21 с.

2. Никитина, В.А. Молекулярно-генетические методы пренатальной диагностики анеуплоидий / В.А. Никитина, Е.Ю. Воскобоева, Е.А. Калашникова // Рос. вестн. акушера-гинеколога. — 2009. — № 5. — С. 35–38.

3. Detection of aneuploidy in chomosomes X, Y, 13, 18 and 21 by QF-PCR in 662 selected pregnancies at risk / W. Schmidt [et al.] // Mol. Hum. Reprod. — 2000. — Vol. 6, № 9. — P. 855–860.

4. Антоненко, В.Г. Рекомендации по обеспечению качества и надежности цитогенетических исследований. Европейские стандарты для цитогенетических исследований конституциональных и приобретенных хромосомных аномалий / В.Г. Антоненко, И.Г. Лильп // Мед. генетика. — 2008. — № 3. — С. 13–33.

5. Баранов, В.С. Цитогенетика эмбрионального развития человека. Научно-практические аспекты / В.С. Баранов, Т.В. Кузнецова. — СПб. : Изд-во Н–Л, 2007. — 640 с.

6. Molecular methods for rapid detection of aneuploidy / L. Dudarewicz [et al.] // J. Appl. Genet. — 2005. — Vol. 46, № 2. — P. 207–215.

Поступила 08.11.2012

DETECTION OF NUMERICAL ABNORMALITIES OF HUMAN CHROMOSOMES BASED ON QUANTITATIVE PCR ANALYSIS IN THE GROUP OF FETUSES WITH HIGH RISK OF CHROMOSOMAL PATHOLOGY

Asadchuk T.V., Savenko L.A., Shepelevich E.V., Plevako T.A., Kritskaya T.M.

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

Summary. Numerical abnormalities of human chromosomes (aneuploidies) are the most frequent cause of congenital human pathology. The frequency of chromosome 21 trisomy (Down syndrome) constitutes 1:780 in Belarus. One of the most effective strategies for molecular diagnostics of aneuploidies is based on quantitative PCR analysis. On the basis of current molecular genetic technologies there was developed the method of DNA diagnostics of the most frequent aneuploidies using multiplex PCR and automated capillary electrophoresis. The method was tested on the samples with determined numerical abnormalities of human chromosomes; we also analyzed with this particular test 200 DNA samples from fetuses having the risk

of chromosomal pathology. Numerical abnormalities of human chromosomes were detected in 18 cases (9%).

Keywords: prenatal diagnostics, numerical abnormalities of human chromosomes, aneuploidy, quantitative fluorescent PCR.

КОМБИНИРОВАННЫЙ ПРЕНАТАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ ПЕРВОГО ТРИМЕСТРА НА ХРОМОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ ПЛОДА ПРИ МНОГОПЛОДИИ

Прибушеня О.В, Дувакина М.В., Гусина А.А., Гусина Н.Б.

Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

Резюме. В статье рассмотрены вопросы комбинированного пренатального скрининга первого триместра на выявление групп риска по синдрому Дауна (СД) при многоплодной беременности. Оценивались группы риска в зависимости от хориальности и проводилось сравнение с истинно положительной группой по скринингу при одноплодной беременности.

Ключевые слова: многоплодие, группа риск, синдром Дауна

Введение. Популяционные скринирующие программы в Республике Беларусь проводятся с 1990 г. Подходы к скринингу, в том числе смещение скрининга в первый триместр, значительно изменило популяционную частоту СД (ПЧСД). По данным Белорусского национального регистра ВПР, популяционная частота СД в г. Минске в 1980-х гг. составляла 1:830. В 1990–1996 гг. при проведении биохимического скрининга 2-го триместра популяционная частота СД была 1:1030. При проведении ультразвукового скрининга первого триместра в 2000 - 2006 гг. популяционная частота СД снизилась до 1:1190, при проведении комбинированного скрининга 1-го триместра ПЧСД стала 1:2500 в 2009 г., в то время как частота синдрома Дауна в 1-м триместре (рожденные + прерванные) составила 1:455. За счет изменения подходов к формированию групп риска по хромосомным болезням чувствительность пренатального скрининга увеличилась на 33%. Группа риска за период с 2008 по 2011 гг. составляет 3,5–4% [1, 2].

Частота многоплодия, как во всем мире, так и на территории СНГ, растет неуклонно и связана, прежде всего, с применением вспомогательных репродуктивных технологий и увеличением доли возрастных женщин в репродуктивной группе. Так, частота двоен составляет 1–2%, и с ними связано около 11% всей перинатальной смертности [3]. Наличие многоплодия ставит много вопросов как при проведении ультразвукового и биохимического скрининга беременных, так и при решении вопроса о дальнейшей тактике ведения беременности. Инвазивная пренатальная процедура, используемая для получения биологического материала плода, связана с риском самопроизвольного выкидыша, и это в известной степени ограничивает проведение этой процедуры. Частота выкидыша

в нашей стране сопоставима с частотой в европейских странах и США и составляет 0,9% при амниоцентезе и 2,6% при биопсии ворсин хориона (БВХ). Риск повышается с увеличением возраста женщины и при привычном невынашивании в анамнезе; при интраамниональной пункции при БВХ, проведении повторной пункции, а также при получении окрашенных вод при амниоцентезе [4, 5]. Проведение инвазивной диагностики при многоплодии ограничивается как удвоением частоты самопроизвольного выкидыша, так и сложным психологическим выбором, стоящим перед семьей: продолжать беременность если один плод болен, а второй здоров; прерывать беременность если один плод болен, а второй здоров; провести селективную редукцию плода с хромосомной болезнью.

Целью нашего исследования было оценить итоги популяционного комбинированного скрининга первого триместра при многоплодии, а также обсудить особенности медико-генетического консультирования при проведении скрининга при многоплодной беременности.

Материалы и методы. В группу исследования были включены все беременные проживающие в городе Минске, вставшие на учет в первом триместре беременности в период 2008–2011 гг. и прошедшие комбинированный скрининг 1 триместра. Всего скринировано 82 678 человек. Все УЗ и биохимические исследования выполнены централизовано в РНПЦ «Мать и дитя». Данные скрининга занесены в компьютерную базу. УЗ-исследования выполнены на аппарате VOLUSON 730 с использованием трансабдоминального конвексного датчика 5 МГц и трансвагинального датчика 7 МГц. Биохимические лабораторные исследования проводились на аппарате Victor 3 с использованием диагностических наборов DELFIA. Для расчета комбинированного риска первого триметра нами используются следующие параметры: возраст беременной, толщина воротникового пространства (ТВП, NT), альфа-фетопротеин (АФП), свободная ß-субъединица хорионического гонадотропина (ß-ХГ), ассоциированный с беременностью плазменный белок А (Pregnancy Assotiated Plasma Protein A, PAPP-A). За границу риска по СД (cut off) в Беларуси принимается риск 1:360, что соответствует риску рождения ребенка с СД у женщины 35 лет. Оценка риска проводится при копчико-теменном размере плода (КТР) 38–80 мм (по таблицам Hadllok). Забор крови для биохимических исследований выполняется в день УЗ-осмотра при КТР 38–70,4 мм. Расчет риска проводился в течение последующих 24 ч и при попадании пациентки в группу риска, она вызывалась для медико-генетического консультирования, в ходе которого предлагалось провести инвазивную пренатальную диагностику [6, 7].

Оценка количества хорионов и амнионов проводилась в сроке беременности 11–13 недель, и дихориальность (ДХ) устанавливалась при наличии двух хорионов, расположенных раздельно по одной стенке матки либо на различных стенках. При визуализации единого хориона предположение о ДХ делается на основании толщины и вида слияния амниотических листков при переходе на хорион. Если место слияния имеет треугольную конфигурацию, которая получила название λ-признак, и λ выполнена тканью хориона можно предполагать

ДХ-двойню. При визуализации Т-признака (амниотическая мембрана в месте слияния тонкая и прикрепляется к стенке матки под углом 90°) вероятнее всего беременность является монохориальной (МХ) [8].

В первом триместре в нашей стране СД может быть диагностирован цитогенетически с помощью анализа по клеткам БВХ, во втором — при кариотипировании клеток амниотической жидкости [9]. Цитогенетические исследования выполнялись генетической лабораторией ГУ РНПЦ «Мать и дитя» с помощью стандартной методики GTG-banding, при БВХ — двумя методами: полупрямым и с использованием длительного культивирования. Нормальным считался кариотип, который можно было описать следующими формулами: 46,XX, 46,XY. Во всех остальных случаях кариотип рассматривался как аномальный.

При оценке результатов комбинированного скрининга первого триместра при многоплодии, в группу были включены все пациентки с двумя плодами при КТР 38–80 мм. Для всех случаев выполнялся общий протокол осмотра, включающий помимо измерения по общепринятым правилам КТР и ТВП (NT) [10], оценку анатомии плода, носовой кости без ее измерения, хориальности и количества амниотических мешков, особенностей анатомии матки и малого таза. При диагностике антенатальной гибели одного плода из двойни беременные исключались из группы исследования. Так же были исключены все случаи трех- и более плодных беременностей, так как для них биохимический скрининг не проводился, и случаи диагностики ВПР у одного или обоих плодов, за исключением гигром шеи и водянки плода. Для сравнения итогов комбинированного скрининга при многоплодии использовались относительные единицы МоМ.

В качестве группы сравнения для группы многоплодия были выбраны беременные, у которых диагноз СД у плода был установлен пренатально на основании данных кариотипирования культивируемых клеток плода, после того, как у этих беременных, по результатам комбинированного скрининга I триместра, был установлен высокий (более 1:360) риск рождения ребенка с СД (129 наблюдений за тот же период времени) — истинно положительная (ИП)-группа.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica. Для проверки характера распределения полученных данных использовали критерий Колмогорова — Смирнова. Для сравнения количественных данных (возраст, срок беременности, NT, концентрация АФП, β-ХГ, PAPP-A, ADAM 12) использовали критерий Манна — Уитни. Различия считали достоверными при $p<0,05$. Для оценки связи между исследуемыми показателями использовали коэффициент корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение. Всего из группы беременных, прошедших комбинированный скрининг, многоплодие в 1 триметре диагностировано у 1084 пациенток, что составляет 1,31% от всех беременных, что показано в таблице 1.

Таблица 1 — Частота многоплодия при ультразвуковом осмотре в рамках комбинированного скрининга 1 триметра беременности в г. Минске за 2008–2011 гг.

	Всего скринировано	Всего многоплодие	Установлена хориальность	3 плода и более	ДХ	МХ	
						МА	ДА
2008	20 256	248	217	4	164	7	42
2009	21 664	258	180	8	135	2	35
2010	17 872	256	184	7	130	2	45
2011	22 886	322	276	6	211	2	57
Всего	82 678	1084	857	25	640	13	179

Оценка результатов скрининга проводилась только для тех пациенток, по которым были данные о количестве хорионов и амнионов, установленные в ходе ультразвукового осмотра в первом триместре, всего 832 человека. ДХ составили 640 случаев (76,92%), МХ — 192 (23,08%), из них моноамниотические (МА) — 13, что соответственно составляет 6,77%. Полученные нами эпидемиологические результаты хориальности согласуются с литературными данными. Беременность двойней у женщин европейской популяции встречается с частотой 1% от общего числа беременностей, из них 2/3 — дизиготные, 1/3 — монозиготные. Частота дизиготных двоен зависит от многих факторов: расы (6,7:1000 в Японии, 40:1000 в Нигерии), генетических факторов, возраста женщины (2% при возрасте 35 лет), числа родов (2% после 4-й беременности), индукции овуляции (20%), приема фолиевой кислоты, режима питания и др. [3]

В рамках комплексной оценки результатов скрининга в группах многоплодия анализировались следующие показатели: возраст беременных, срок беременности по КТР плода, величина ТВП (в абсолютных и относительных (МоМ) величинах, концентрация АФП, β-ХГ и PAPP-A (в МоМ). Анамнестические данные и результаты исследования оценивались в зависимости от хориальности и представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Результаты многопараметрического скрининга I триместра в группах многоплодия

Показатель	ДХ (n=629 беременных, 1258 плодов)	МХ (n=188 беременных, 376 плодов)	Достоверность различий ДХ/МХ
Возраст, годы	28,9±0,19	28,3±0,36	Различия не достоверны
Масса тела, кг	64,0±0,47	63,9±1,02	Различия не достоверны
КТР, мм	56,9±0,22	56,2±0,41	Различия не достоверны
ТВП, мм	1,2±0,02	1,2±0,03	Различия не достоверны
ТВП, МоМ	0,96±0,015	0,97±0,025	Различия не достоверны
АФП, МоМ	1,32±0,02	1,14±0,03	z=4,703, p=0,0000
ХГ, МоМ	1,30±0,03	1,22±0,04	Различия не достоверны
PAAP-A, МоМ	1,04±0,02	0,84±0,03	z=6,779, p=0,0000

Примечание. Результаты представлены как среднее ± стандартная ошибка.

Достоверных различий в группах МХ и ДХ по КТР, возрасту, весу, ТВП не выявлено (p>0,05). Получены достоверные отличия по PAPP-A и АФП. Объ-

яснением данного факта может быть то, что одна плацента при МХ-двойне продуцирует меньше белков по сравнению с ДХ. Muller et al. (2003) выдвинули гипотезу о том, что при МХ-двойне уровень β-ХГ выше по сравнению с ДХ и это объясняется особенностями сосудистой сети плаценты, ее гипоксии и как следствие повышение уровня ХГ. В нашем исследовании достоверных различий по уровню ХГ в МоМ не установлено.

Поскольку, по литературным данным, при двойне здоровыми плодами результаты биохимических маркеров в два раза выше, чем при одноплодной беременности и достоверных различий в распределении этих показателей не получено теоретически возможно проводить сравнение медиан при двойне с медианами при одноплодной беременности [11]. Кроме того, при анализе медиан плодов с СД при многоплодии они оказались также близки. Так, Canick et al, (1999) проанализировал 300 плодов с СД при одноплодной беременности и медиана ХГ оказалась 1,83 МоМ, а PAPP-A — 0,38 МоМ [12]. По нашим собственным результатам, при анализе 129 случаев СД при одноплодной беременности уровень ХГ составил 2,71±0,16, а PAPP-A — 0,39±0,03МоМ (таблица 3).

Таблица 3 — Сравнение группы риска МХ- и ДХ-двоен и группы СД (ИП)

Показатель	Группа риска ДХ (n=56)	Группа риска МХ (n=21)	ИП (СД) (n=129)	Достоверность различий в группе риска ДХ/МХ
Возраст, годы	32,4±0,84	30,5±1,31	31,8±0,56	Различия не достоверны
Масса тела, кг	66,3±1,92	65,4±3,37	64,1±0,84	Различия не достоверны
КТР, мм	54,3±1,08	52,7±1,26	55,16±0,64	Различия не достоверны
ТВП, мм	2,1±0,21	2,5±0,21	2,87±0,13	z=2,004, p=0,045
ТВП, МоМ	1,66±0,18	2,29±0,02	2,46±0,11	z=2,941, p=0,003
АФП, МоМ	1,42±0,13	1,48±0,19	0,79+0,033	Различия не достоверны
ХГ, МоМ	1,43±0,18	0,92±0,13	2,71±0,16	z=2,081, p=0,0367
PAAP-A, МоМ	1,15±0,10	0,97±0,11	0,39±0,03	Различия не достоверны

Однако при возможности сравнения медиан при многоплодии и одноплодной беременности известно, что результаты скрининга зависят от хориальности, и оценка скрининга проводилась нами в группа МХ- и ДХ-двоен независимо друг от друга.

При МХ-двойне в группу риска по СД попал 21 плод, что составило 11,2%, в 3 случаях в группе риска были оба плода, что составляет 1,7%. При ДХ-двойнях группа риска составила 55 плодов (8,74%), в 6 случаях в группе риска оказались оба плода (1,0%). По мнению Эванс (2006), группа риска при ДХ-двойнях составляет 10%, то есть удваивается популяционный риск, характерный для скрининга при одноплодной беременности. По результатам скрининга первого триместра в городе Минске, группа риска составляет 3,5–4,1% [1, 2], поэтому удвоение риска при ДХ-двойне по значению близко к полученной нами цифре 8,7%. Однако по литературным данным, при МХ-двойне риск оценивается в районе 8%, не отличается от риска одноплодной беременности и дополнительные 3% риска связаны с ранним развитием фето-фетального синдрома[13]. Мы провели статистическое сравнение групп риска ДХ- и МХ-

двоен для определения существования различий по каким-либо параметрам. Результаты представлены в таблице 3.

Из 827 многоплодных беременностей СД установлен в 3 случаях. В группу риска ДХ-двоен попали 2 беременных, выполнена пренатальная диагностика и установлен СД у одного плода из двойни. В одном случае выполнена селективная редукция, во втором случае - прерывание беременности во 2-ом триместре. Еще 1 случай СД был не диагностирован, так как женщина не попала в группу риска. В группе МХ-двоен наблюдений СД не было. Полученные результаты согласуются с литературными данными. Spencer et al (2000) провел первое проспективное исследование и показал результаты комбинированного пренатального скрининга первого триместра при двойнях, всего 206 случаев. При cut off 1:300 группа риска составила 6,9%. Было выявлено 4 случая СД, эффективность составила 75%. Во всех этих случаях выполнена селективная редукция пораженного плода [14, 15].

Таким образом, беременные с ДХ- и МХ-двойнями, попавшие в группу риска по СД, не различаются по возрасту, весу, КТР на момент осмотра и, как следствие, по сроку беременности. Получены достоверные различия в абсолютном значении NT при МХ-двойне, и это значение выше при МХ-, чем при ДХ-двойне, что подтверждает мнение других авторов о так называемом псевдориске по NT при МХ-двойне, что связано с фето-фетальным синдромом. Кроме того, как и в общей группе (таблица 2), так и в группе риска уровень ХГ достоверно ниже при МХ-двойне.

При проведении анализа результатов скрининга беременных МХ- и ДХ-групп, не попавших в группу риска, достоверные различия получены при сравнении АФП (MoM) и PAAP-A (MoM), что характерно для общей группы, представленной в таблице 2, и отражает общую, ранее описанную тенденцию. Поскольку некоторые центры игнорируют биохимические маркеры и рассчитывают риск только по ТВП, мы провели сравнение всех показателей в группе риска и без риска при МХ- и ДХ-двойнях, чтобы определиться, есть ли изменения в биохимических показателях внутри групп. Получены достоверные различия по величине ТВП в абсолютных цифрах ($z=7,334$, $p=0,000$) и в MoM ($z=6,789$, $p=0,000$). Однако ожидаемые сдвиги в величинах ХГ и PAAP-A не установлены.

Заключение. Таким образом, в популяции г. Минска прослеживается типичная для северных европейцев тенденция к преобладанию ДХ-двоен, которые составляют 2/3 всех многоплодных беременностей. Поскольку получены достоверные отличия по уровню трофобластических белков, можно говорить о высокой точности ультразвуковой диагностики хориальности в первом триместре беременности. При высокой значимости ультразвукового маркера для расчета риска по СД при многоплодии следует отметить, что достоверных различий по биохимическим маркерам в группе риска и группах без риска не получено.

Литература

1. The large-scale population first trimester screening and its influence on Down syndrome birth prevalence in Minsk city / N.B. Gusina [et al.] // 15-th International conference on prenatal diagnosis and therapy, 11–14 July 2010, Amsterdam, Netherlands. — Amsterdam, 2010. — P. 1–35.

2. Массовый пренатальный скрининг в первом триместре беременности и его влияние на популяционную частоту синдрома Дауна / Н.Б. Гусина [и др.] // Мед. генетика. — 2010. — Спец. вып.: Материалы VI Съезда Российского общества медицинских генетиков, Ростов-на-Дону, 14–18 мая 2010. — С. 49.

3. Evans, M.I. Prenatal diagnoses / M.I. Evans. — N. Y. : McGraw-Hill Companies, 2006. — 767 p.

4. Инвазивная пренатальная диагностика генетически обусловленных аномалий плода в 1 триместре беременности / Е.И. Головатая [и др.] // Здравоохранение. — 2005. — № 8. — С. 38–41.

5. Лазюк, Г.И. Эффективность профилактики врожденных пороков развития в Беларуси / Г.И. Лазюк, О.В. Прибушеня // Цитология и генетика. — 2002. — Т. 36, № 5. — С. 79–81.

6. Tsukerman, G.L. Maternal serum screening for Down syndrome in the first trimester: experience from Belarus / G.L. Tsukerman, N. Gusina, H.S. Cuckle // Prenat. Diagn. — 1999. — Vol. 19, № 6. — P. 499–504.

7. First trimester screening of fetal structural anomalies in a general obstetric population / G. Tsukerman [et al.] // 12 international conference on prenatal diagnosis and therapy : abstracts of the conf., Budapest (Hungary), June 24–27, 2004. — Budapest, 2004. — P. 71.

8. Пренатальная эхография / под ред. М.В. Медведева. — М. : Реальное время, 2005. — 551 с.

9. Potential false-negative diagnoses in chorionic villi and a review of the literature / D. van den Berg [et al.] // Published online in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com). DOI: 10.1002/pd.1421.

10. Николаидес, К. Ультразвуковое исследование в 11–13+6 недель беременности / К. Николаидес. — СПб. : ИД «Петрополис», 2007. — 144 с.

11. Maternal serum unconjugated oestriol and human chorionic gonadotropin levels in twin pregnancies: implications for screening for Down's syndrome / N. Wald [et al.] // Br. J. Obstet. Gynaecol. — 1991. — Vol. 98, № 9. — P. 905–908.

12. Canick, J.A. First trimester screening for aneuploidy: serum biochemical markers / J.A. Canick, L. Kellner // Semin. Perinatol. — 1999. — Vol. 23, № 5. — P. 359–368.

13. Wald, N.J. Combining nuchal translucency and serum markers in prenatal screening for Down syndrome in twin pregnancies / N.J. Wald, S. Rish, A.K. Hackshaw // Prenat. Diagn. — 2003. — Vol. 23, № 7. — P. 588–592.

14. Spencer, K. First trimester prenatal diagnosis of trisomy 21 in discordant twins using fetal nuchal translucency thickness and maternal serum free beta-hCG and PAPP-A / K. Spencer, K.H. Nicolaides // Prenat. Diagn. — 2000. — Vol. 20, № 8. — P. 683–684.

15. Spencer, K. Screening for trisomy 21 in twins using first trimester ultrasound and maternal serum biochemistry in a one-stop clinic: a review of three years experience / K. Spencer, K.H. Nicolaides // BJOG. — 2003. — Vol. 110, № 3. — P. 276–280.

Поступила 12.11.2012

PRENATAL DIAGNOSTICS FOR DOWN SYNDROME IN THE FIRST TRIMESTER OF PTEGNANCY IN TWINS

Pribushenya O.V., Duvakina M. D., Gusina N. B., Gusina A.A.

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

Summary. Down syndrome is one of the most common serious congenital abnormalities. The prevalence of Down syndrome increases with maternal age, the

same can be said about spontaneous and iatrogenic multiple gestation. First-trimester serum markers are twice as high in normal twin gestation when compared with normal singleton pregnancies. We examined 832 twin pregnancies. 1/3 of them were monochorionic, 2/3 were dichorionic. The average levels of maternal serum AFP and PAPP-A were significantly higher in dichorionic than in monochorionic twin pregnancies. 21 of 192 (11,2%) monochorionic and 55 of 640 (8,74%) dichorionic fetuses were screened positive. There were three cases of Down syndrome, two of which (66,7%) were identified through first-trimester screening.

Keywords: Down syndrome, first-trimester screening, twin.

НОСИТЕЛЬСТВО ТРАНСЛОЦИРОВАННОГО ГЕТЕРОХРОМАТИНОВОГО МАТЕРИАЛА Y-ХРОМОСОМЫ У РАЗНОПОЛЫХ ЧЛЕНОВ ОДНОЙ СЕМЬИ

Требка Е.Г., Плевако Т.А., Савенко Л.А.

Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

Резюме. При стандартном кариотипировании лимфоцитов периферической крови у женщины диагностирована дериватная хромосома 22, имеющая на своем коротком плече дополнительный материал. При FISH-исследовании выявлен блок гетерохроматина Y-хромосомы. Последующее кариотипирование членов семьи женщины показало семейное носительство дериватной хромосомы 22.

Ключевые слова: гетерохроматин, Y-хромосома, дериватная хромосома, FISH.

Введение. Реципрокные транслокации между Y-хромосомой и аутосомой являются относительно редкой структурной перестройкой, наблюдаемой у человека. Их частота в общей популяции оценивается как 1/2000 [1]. Наиболее распространенным вариантом считается транслокация с вовлечением гетерохроматинового района Y-хромосомы и короткого плеча акроцентрической хромосомы (хромосомы группы D или G). Вследствие транслокации образуются дериватные хромосомы: короткое плечо акроцентрической хромосомы несет блок гетерохроматина Y, а длинное плечо Y-хромосомы — сателлиты. Однако в некоторых случаях стандартное кариотипирование не позволяет с достоверностью диагностировать структурную перестройку, что требует применения дополнительных методов исследования для уточнения природы хромосомного материала. При сохранении фертильности носитель транслокации передает дериватные хромосомы потомкам, у которых появление их в кариотипе в большинстве своем ассоциируется с нормальным фенотипом и расценивается как семейное носительство полиморфных хромосомных вариантов. Считается, что среди такого рода транслокаций наиболее часто вовлекаются в перестройку хромосомы 15 и 22 [1, 2], однако в действительности в литературе крайне редко можно найти описание частных случаев транслокации t(Y;22)(q12;p12). Учиты-

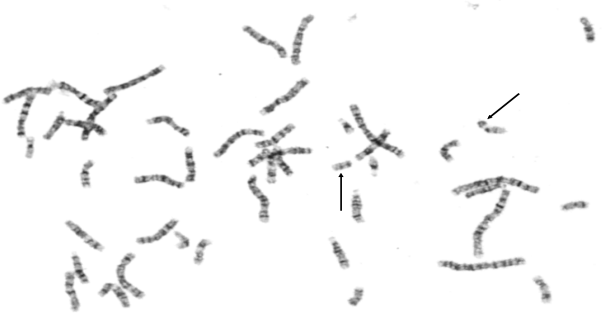
вая проблему генетического консультирования супружеских пар с данной перестройкой в кариотипе, а также интерес специалистов в области генетики к особенностям строения, размерам и роли гетерохроматиновых районов в геноме, сведения о новых случаях их носительства заслуживают особого рассмотрения. Представляем частный случай семейного носительства дериватной 22 хромосомы с гетерохроматиновым блоком Y-хромосомы.

Материалы и методы. Стандартный хромосомный анализ проводили на препаратах метафазных хромосом, полученных после культивирования ФГА-стимулированных лимфоцитов в течение 72 ч. Для дифференциального окрашивания хромосом использовался GTG-метод. Анализировали не менее 15 метафазных пластинок. В качестве дополнительного метода для определения гетерохроматиновых районов использовали С-окрашивание с гидроокисью бария. Для определения природы не идентифицированного методом GTG-бэндинга хромосомного материала применяли флуоресцентную гибридизацию *in situ*. FISH проводили на препаратах метафазных хромосом, полученных из культивированных лимфоцитов. Для FISH-анализа использовали коммерческие специфичные ДНК-зонды («Abbott Molecular») — классический сателлит III CEP Y SO (DYZ1,Yq12). Гибридизацию осуществляли в течение ночи (15 ч). Гибридизация и постгибридизационная отмывка ДНК-зондов выполнялись согласно инструкциям фирмы-производителя с незначительными модификациями. Подсчет гибридизационных сигналов на препаратах с растворами DAPI и Vectashield проводили на флуоресцентном микроскопе Nikon Eclipse, оснащенном цифровой фотокамерой и программным обеспечением LUCIA (Япония) при 1000-кратном увеличении с использованием соответствующих светофильтров. При подсчете сигналов использовали критерии, обобщенные по данным литературы [3].

Результаты исследования и обсуждение. Беременная А., 38 лет, обратилась за медико-генетическим консультированием при второй беременности в сроке 11–12 недель. В анамнезе первая беременность завершилась самопроизвольным прерыванием на 11 неделе. При проведении комбинированного скрининга в первом триместре рассчитанный индивидуальный риск по хромосомной патологии составил 1:2597 (низкий). В связи с возрастным риском на усмотрение семьи предложена пренатальная инвазивная диагностика (амниоцентез), от которого семья решила воздержаться.

При сборе анамнеза получена информация, что у брата беременной С., 37 лет, ранее в лимфоцитах периферической крови выявлена хромосомная перестройка 46,XY,der(22)?t(Y;22)(q12;p12). Первая беременность супружеской пары закончилась прерыванием по медицинским показаниям в связи с врожденным пороком сердца. Кариотипирование амниоцитов показало кариотип плода 46,XX,der(22)?t(Y;22)(q12;p12). В настоящее время сибс имеет двоих здоровых детей (не кариотипированы).

GTG-banding лимфоцитов периферической крови беременной показал наличие на коротком плече 22 хромосомы добавочного хромосомного материала (рисунок 1).



Увеличение ×1000. Стрелками показаны хромосомы 22.
Рисунок 1 — Метафазная пластинка пациентки А. с кариотипом 46,XX, der(22) t(Y;22)(q12;p12) (метод GTG-banding)

Использование дополнительного метода — С-окрашивания — выявило гетерохроматиновый блок на 22 хромосоме (рисунок 2). С-метод применяется в цитогенетической практике для выявления и изучения гетерохроматиновых районов в кариотипе.

Увеличение ×1000. Стрелкой обозначена дериватная хромосома 22.
Рисунок 2 — Метафазная пластинка пациентки А. с кариотипом 46,XX, der(22) t(Y;22)(q12;p12) (метод С-окрашивание)

Заключение стандартного кариотипирования: кариотип 46,XX,der(22)?t(Y;22)(q12;p12).

С целью уточнения природы добавочного генетического материала на коротком плече 22 хромосомы проведено молекулярно-цитогенетическое исследование FISH с использованием зондов, специфичных к сателлиту III Y-хромосомы. FISH подтвердил наличие гетерохроматина Y-хромосомы на хромосоме 22: 46,XX, der(22)?t(Y;22)(q12;p12).ish der(22)(DYZ1+).

Обнаружение дериватной 22 хромосомы у беременной и ее сибса давало основание предположить семейный характер наследования. Последующее кариотипирование родителей выявило передачу дериватной 22 хромосомы от матери, кариотип матери — 46,XX, der(22)t(Y;22)(q12;p12). Кариотип отца — 46,XY. Мать беременной отрицает случаи спонтанного прерывания беременности и бесплодия в семье.

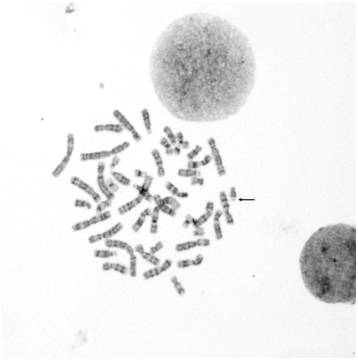
Окончательное заключение кариотипирования пациентки А.: 46,XX,der(22)t(Y;22)(q12;p12) mat. На сегодняшний день беременность у пациентки А. продолжается, при эхоскопии плода на 21 неделе ВПР, ВПС не выявлено.

В настоящее время в литературе появляются новые данные о структуре и функциях гетерохроматиновых районов в геноме. В связи с накоплением наблюдений пересматривается гипотеза, что гетерохроматиновые области Y-хромосомы являются генетически инертными [4]. Так, недавно в гетерохроматиновом локусе q12 на Y-хромосоме, помимо типичных для конститутивного гетерохроматина повторяющихся последовательностей (Alu, Bkm, альфоидные повторы), среди которых наиболее частыми являются последовательности семейств DYZ1 и DYZ2, были обнаружены два типа мультикопийных последовательностей, имеющих тестис-специфическую экспрессию. С данных последовательностей транскрибируется некодирующая РНК, подверженная транс-сплайсингу с мРНК аутосомного гена CDC2L2, участвующего в генетическом контроле клеточного деления и апоптоза.

В нормальной мужской популяции наблюдается значительная вариабельность в размере гетерохроматинового участка в локусе Yq12, что определяет вариабельность размеров Y-хромосомы. Обычно гетерохроматиновый район длинного плеча составляет до 2/3 всей длины Y-хромосомы. Длительное время было принято, что гетерохроматиновые районы не оказывают существенного влияния на функционирование хромосом, и вариабельность в размере не сопровождается значительными последствиями для организма [3]. Некоторые авторы предполагают, что содержание гетерохроматина в кариотипе безвредно лишь до определенного уровня, переход за который у ряда носителей сопровождается риском нарушений в развитии либо у них самих, либо, чаще, у их детей [5]. Наше наблюдение демонстрирует наличие дополнительных локусов конститутивного гетерохроматина в кариотипе. При этом фенотипически нормальные женщины с сохраненной фертильностью (пробанд и мать пробанда) имеют в кариотипе материал мужской половой хромосомы (в составе дериватной акроцентрической хромосомы). В кариотипе брата беременной выявлено сочетание гетерохроматиновых участков от двух разных Y-хромосом: нормальной Y-хромосомы, полученной от отца, и гетерохроматинового блока на дериватной акроцентрической хромосоме, которая передана мужчине от предка-носителя первичной транслокации t(Y;22)(q12;p12).

Возникновение рекомбинаций и, как следствие, транслокаций между мужской половой хромосомой и акроцентрической аутосомой связывают с гомологией повторяющихся последовательностей в их составе [6]. Данный вариант перестройки может возникнуть вследствие ассоциации акроцентрических

хромосом с комплексом X–Y на стадии ранней пахитены. Большинство описанных транслокаций между Y-хромосомой и акроцентрической хромосомой семейные. Образованные первично в ходе транслокации у мужчины-носителя дериватные акроцентрическая хромосома с материалом мужской половой хромосомы на коротком плече и Y-хромосома, несущая сателлиты на конце длинного плеча (рисунок 3), в дальнейшем при сохранении фертильности, согласно законам наследования, независимо передаются в поколениях и встречаются у потомков обоих полов.



Увеличение ×1000, GTG-banding. Стрелками обозначена Y-хромосома со спутниками на длинном плече.
Рисунок 3 — Метафазная пластинка со спутниками на Y-хромосоме (пример мужского кариотипа)

Несмотря на цитогенетически схожую картину, при транслокациях с вовлечением гетерохроматинового блока Y-хромосомы разрывы на мужской хромосоме могут происходить как непосредственно в районе гетерохроматинового блока Yq12, так и проксимальнее — в локусе AZF (Azoospermia Factor), расположенном в эухроматиновом участке q11.2 Y-хромосомы. Точное определение точек возможно только с помощью молекулярно-генетических методов. В большинстве случаев точка разрыва на мужской хромосоме локализована в локусе Yq12, что обычно ассоциируется с нормальным фенотипом и сохранением фертильности. Однако в литературных источниках упоминается частный случай транслокации между аутосомой и Y-хромосомой с точкой разрыва в гетерохроматиновом районе Yq12 у мужчины с нарушением коньюгации половых хромосом в мейозе и, как следствие, нарушение сперматогенеза [3]. Если разрыв Y-хромосомы при образовании транслокации происходит в локусе AZF, мужчины обычно нефертильны [3]. В нашем наблюдении, учитывая семейное носительство дериватной хромосомы 22, можно предположить, что у предка-носителя первичной транслокации локус азооспермии не был затронут, т.к. мужчина-носитель транслокации успешно передал структурную перестройку детям.

Если в ходе пренатального кариотипирования у плода женского пола выявлена дериватная акроцентрическая хромосома с гетерохроматином

Y-хромосомы, а носителями транслокации в данной семье являются только мужчины, то, как отмечают некоторые авторы, данная дериватная хромосома, помимо гетерохроматина, может нести гены, ответственные за мужской фенотип, и поэтому в дальнейшем присутствует риск маскулинизации или инверсии пола у женщины [3]. Поэтому при обнаружении в пренатальном образце перестройки с участием гетерохроматинового локуса Y-хромосомы рекомендовано кариотипирование родителей для оценки характера происхождения (мутация спорадическая или унаследованная). Для определения точек разрыва на Y-хромосоме и исключения наличия в дериватной хромосоме материала короткого плеча Y-хромосомы с генами, ответственными за мужской фенотип (SRY), также используются молекулярно-генетические методы.

По данным литературных источников отмечается повышенный риск хромосомных аномалий у плодов от носителей der(15)t(Y;15) вследствие нерасхождения хромосом [1, 2], и исследователи рекомендуют обязательное генетическое консультирование и проведение преимплантационной генетической или пренатальной диагностики. В нашем наблюдении носители дополнительного материала Y-хромосомы обоих полов имеют нормальный фенотип и фертильность. Однако семейный анамнез (УЗ-диагностика плода первой беременности в семье сибса обнаружила врожденный порок сердца, первая беременность пациентки А. завершилась самопроизвольным прерыванием на 11 неделе) не позволяет с достоверностью утверждать нейтральный характер носительства транслокации t(Y;22)(q12;p12) в семье.

Выводы. Как правило, носители дериватных хромосом от Y-аутосомных транслокаций с точкой разрыва в локусе гетерохроматина имеют нормальный фенотип с нормальной фертильностью, и в большинстве своем особенности их кариотипа расцениваются как полиморфные хромосомные варианты в популяции [1], однако недостаточное накопление информации о носительстве der(22) t(Y;22) оставляет данную хромосомную перестройку на грани цитогенетической нормы и патологии, особенно при первичном обнаружении в стандартном цитогенетическом анализе с использованием GTG-бэндинга, и требует изучения каждого отдельного случая.

Литература

1. A normal birth following preimplantation genetic diagnosis by FISH determination in the carriers of der(15)t(Y;15)(Yq12;15p11) translocations: two case reports / Y. Chen [et al.] // J. Assist. Reprod. Genet. — 2007. — Vol. 24, № 10. — P. 483–488.

2. Recurrent trisomy 15 in a female carrier of der(15)t(Y;15)(q12;p13) / E. Rajcan-Separovic [et al.] // Am. J. Med. Genet. — 2001. — Vol. 99, № 4. — P. 320–324.

3. The principles of clinical cytogenetics / eds. S.L. Gersen, M.B. Keagle. — 2nd ed. — N. Y. : Humana Press Inc., 2005. — 596 p.

4. Черных, В.Б. Макро- и микроструктурные перестройки Y-хромосомы / В.Б. Черных // Мед. генетика. — 2007. — Т. 6, № 10. — С. 45–52.

5. Энглевский, Н.Н. Защитные функции конденсированного хроматина против воздействий экзо- и эндогенных факторов на клеточное ядро: обзор литературы / Н.Н. Энглевский, Е.А. Бражникова // Фундаментальные науки и практика : сб. тр. 2 меж-

дунар. телеконф. «Фундаментальные медико-биологические науки и практическое здравоохранение». — Томск, 2010. — Т. 1, № 2. — С. 7–9.

6. Ворсанова, С.Г. Аномалии половых хромосом при нарушении репродуктивной функции у мужчин : (Обзор литературы) / С.Г. Ворсанова, В.О. Шаронин, Л.Ф. Курило // Пробл. репродукции. — 1998. — № 2. — С. 12–21.

Поступила 08.11.2012

FAMILY CARRIAGE OF TRANSLOCATED Y-CHROMOSOME HETEROCHROMATIN REGION IN MALE AND FEMALE RELATIVES

Trebka E., Plevako T., Savenko L.

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

Summary. Cytogenetic diagnostics in women with one pregnancy loss revealed the karyotype 46,XX,22p+. The extra chromosomal material was positive in GTG staining and C-banding. The variant 22 was identified as der(22) t(Y;22) (q12;p12) through fluorescent in situ hybridization. The karyotyping in relatives confirmed the family carriage of derivative chromosome 22.

Keywords: heterochromatin, Y-chromosome, derivative chromosome, FISH.

РЕЦЕССИВНЫЙ Х-СЦЕПЛЕННЫЙ ИХТИОЗ: КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Хурс О.М.[1], Исакович Л.В.[1], Миронова С.И.[1], Зобикова О.Л.[1], Хмель Р.Д.[1], Квасникова Н.В.[2], Наумчик И.В.[1], Политыко А.Д.[1]

[1]Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь;
[2]Гомельский областной диагностический медико-генетический центр с консультацией «Брак и семья», Гомель, Беларусь

Резюме. Представлены результаты молекулярно-цитогенетической диагностики методом FISH рецессивного Х-сцепленного ихтиоза, выполненной в Беларуси впервые. Описаны фенотипические проявления синдрома у семи пробандов из пяти семей с установленным диагнозом. Показана вариабельность степени тяжести ихтиозных поражений кожных покровов. Выполнен анализ наследования микроделеции гена *STS*.

Ключевые слова: врожденный ихтиоз, хромосома Х, ген *STS*, микроделеция, флуоресцентная *in situ* гибридизация (FISH).

Введение. Нарушение числа и структуры половых хромосом Х и Y является одним из видов хромосомной патологии. Данные изменения приводят к возникновению генетических синдромов, клиническая картина большинства из которых связана с наличием аномальной дифференцировки пола и бесплодием. В то же время микроперестройки хромосомы Х могут реализовываться в виде других фенотипических проявлений.

Х-сцепленный ихтиоз (OMIM 308100) — рецессивное заболевание с частотой встречаемости в различных популяциях 1 на 1500–6000 мужчин [1, 2]. Основным клиническим признаком синдрома являются ихтиозные поражения кожных покровов наружных поверхностей верхних и нижних конечностей, туловища, шеи, реже — лица и волосистой части головы, которые появляются с рождения или в первые месяцы жизни. Ладони и стопы остаются чистыми. Как правило, наблюдается шелушение в виде темных многоугольных чешуек небольшого размера, из-за чего возникает впечатление «грязной кожи». У половины взрослых пациентов обнаруживается помутнение роговицы (очаг расположен в строме, по форме напоминает запятую). Крипторхизм встречается у 20% пробандов [1, 2]. Синдром обусловлен дефицитом стероидной сульфатазы, возникающим в результате дефекта гена *STS*. Ген локализован в коротком плече хромосомы Х в сегменте Хр22.32. В большинстве случаев (75–90%) выявляется интерстициальная микроделеция del(X)(p22.3p22.2) размером примерно 1,5 Mb, включающая весь ген *STS* и прилегающие хромосомные участки. В некоторых случаях — частичная утрата гена [3]. В редких ситуациях, когда отмечается наличие умственной отсталости, в кариотипе обнаруживается частичная нуллисомия по хромосомному участку Xpter→p22.3 в результате терминальной микроделеции del(X)(p22.3) либо наследования деривативной хромосомы Х от реципрокной транслокации t(X;Y)(p22.3;q12) [4]. У 10% пробандов идентифицируются мутации в гене *STS*. Матери пробандов могут являться гетерозиготными носительницами генетического дефекта. По данным мировой литературы, у 28% беременных с низким уровнем свободного эстриола в амниоцитах обнаруживается делеция гена *STS*. Кроме того, ввиду гаплонедостаточности у беременных женщин-носительниц данной микроделеции наблюдается дефицит 3-β-стероидсульфатазы и арилсульфатазы, ограниченный плацентой, а также снижение уровня эстриола в моче и плазме крови [5].

До выполнения настоящего исследования диагностика Х-сцепленного рецессивного ихтиоза в Беларуси отсутствовала.

Целью работы являлось проведение молекулярно-цитогенетического анализа микроделеции гена *STS* у пациентов с клинически предполагаемым диагнозом «врожденный Х-сцепленный ихтиоз» и установление семейных случаев заболевания.

Материалы и методы исследования. В группу обследования вошли девять семей, в которых по результатам клинического осмотра и генеалогического анализа пробандам был установлен клинически предполагаемый диагноз «Х-сцепленный ихтиоз».

Идентификация делеции гена *STS* и возможных структурных перестроек хромосомы Х проводилась с применением молекулярно-цитогенетического метода флуоресцентной *in situ* гибридизации (англ. fluorescent in situ hybridization, FISH). Объектом исследования являлись метафазные хромосомы лимфоцитов периферической крови. Приготовление препаратов хромосом лимфоцитов крови проводилось по стандартной методике. FISH выполнялась согласно утвержденной

Министерством здравоохранения инструкции. Для диагностики были использованы флуоресцентные ДНК-пробы: локус-специфическая LSI STS и цельнохромосомная WCP X (Abbott Molecular Inc.). Анализ результатов FISH осуществлялся с помощью флуоресцентного микроскопа DMLB (Leica). Наличие микроделеции гена *STS* на единственной хромосоме X у пробанда-мальчика и одной из двух у матери-носительницы устанавливалось на основании отсутствия красного критического сигнала и наличия контрольного зеленого сигнала центромеры.

Результаты исследования и обсуждение. Впервые в Беларуси был проведен молекулярно-цитогенетический анализ для 11 мальчиков с врожденным ихтиозом и 5 матерей. У 7 пробандов (в том числе у двух пар сибсов) была обнаружена интерстициальная делеция гена *STS*: кариотип ish del(X)(p22.3p22.3) (STS-). Для выявления унаследованной формы заболевания были исследованы кариотипы 5 матерей пациентов с рецессивным Х-сцепленным ихтиозом. Гетерозиготное носительство данного генетического дефекта было установлено у всех женщин. Для исключения обменных аберраций с участием хромосомы X для матерей-носительниц был выполнен молекулярно-цитогенетический анализ с использованием ДНК-пробы WCP X. Каких-либо перестроек с вовлечением сегмента Xp22.3 обнаружено не было. Таким образом, у всех обследованных утрата гена *STS* возникла в результате внутрихромосомной микроделеции критического участка Xp22.3.

Выявленные случаи рецессивного Х-сцепленного ихтиоза демонстрировали различную степень тяжести ихтиозных поражений кожных покровов. Примеры наблюдаемых при данном заболевании проявлений на коже пациентов продемонстрированы на рисунке 1.

Рисунок 1 — Ихтиозные поражения кожных покровов различных участков тела: задней поверхности шеи, боковой поверхности туловища, наружной поверхности локтевого сустава и предплечья, живота, наружной поверхности бедра и голени, задней поверхности голени

Проведен анализ родословных 5 семей с установленным рецессивным Х-сцепленным ихтиозом (рисунок 2).

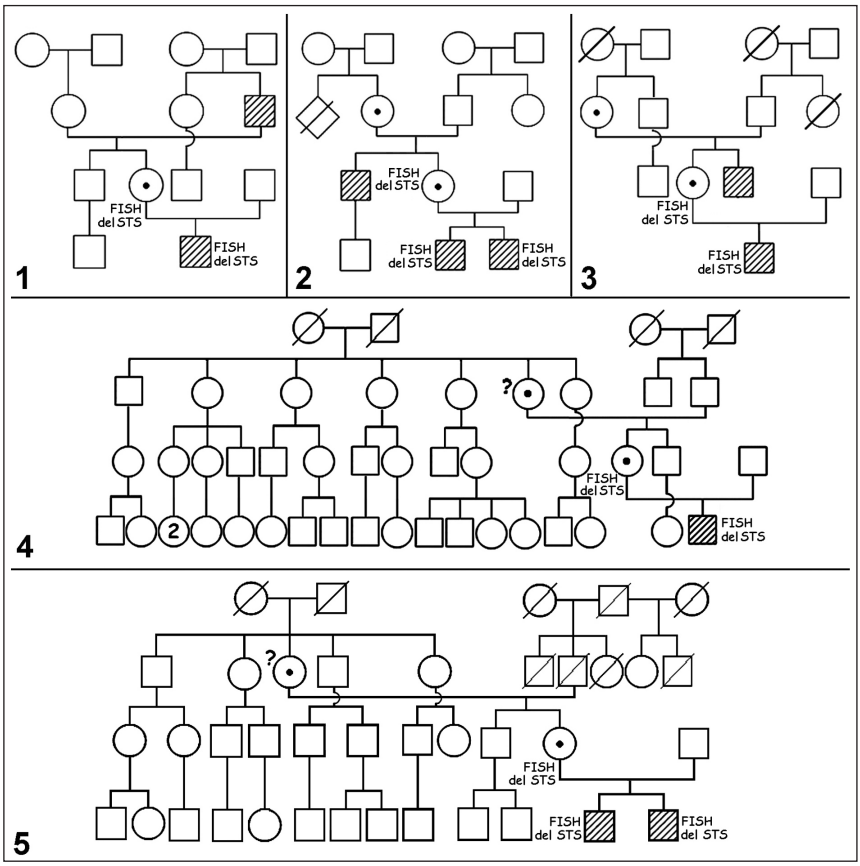


Рисунок 2 — Родословные семей с рецессивным Х-сцепленным ихтиозом

Семья 1. Пробанд — мальчик трех лет. Физическое и психо-речевое развитие по возрасту. Умеренное шелушение светлой окраски обнаружено на коже лица, туловища и верхних конечностей, выраженное характерное шелушение в виде мелких темных чешуек на волосистой части головы и нижних конечностях. Волосы редкие и истонченные. Мать каких-либо внешних фенотипических признаков заболевания не имела. Анализ родословной показал, что микроделеция Xp22.3 унаследована от дедушки пробанда по материнской линии.

Семья 2. Сибсы — мальчики в возрасте 11 и 3,5 лет. Физическое и психическое развитие старшего пробанда в норме. Выраженное характерное шелушение наблюдалось на волосистой части головы, задней поверхности шеи, туловище, наружных поверхностях верхних и нижних конечностей. У младшего

пробанда сухость кожи и шелушение значительно меньшей степени, чем у брата, отмечались на волосистой части головы, лице, туловище и конечностях. Кроме того, у мальчика имела место легкая задержка психо-моторного развития. У матери пробандов каких-либо проявлений ихтиоза не наблюдалось. Ихтиозные поражения кожных покровов и низкое физическое развитие имеет дядя пробандов по материнской линии. Это указывает на присутствие в его кариотипе данного генетического дефекта. Таким образом, микроделеция гена *STS* в данной семье была унаследована пробандами от бабушки по материнской линии.

Семья 3. Пробанд — мальчик 7 лет с нормальным физическим и психоречевым развитием. С рождения наблюдается сухость кожи. Незначительная степень шелушения обнаружена на шее, боковых поверхностях туловища и нижних конечностях. Лицо и волосистая часть головы чистые. Фенотип матери без особенностей, однако ихтиозные проявления отмечены у ее родного брата. Это свидетельствует о том, что бабушка пробанда по материнской линии является носительницей данного генетического дефекта.

Семья 4. Пробанд в возрасте 15 лет с физическим и психическим развитием по возрасту. Кожные покровы сухие. Мелкопластинчатое шелушение светлой окраски наблюдалось на лице, за ушами, на коже спины, живота и разгибательных поверхностей конечностей. Мать пробанда не имела каких-либо характерных клинических проявлений.

Семья 5. Сибсы — мальчики в возрасте 2 месяцев и 6 лет. Физическое и психо-моторное развитие обоих детей в норме. Ихтиозные поражения кожных покровов, наблюдаемые у обоих пробандов, были ярко выражены. У младшего сибса шелушение темной окраски отмечено по всему телу: мелкопластинчатое — на волосистой части головы и туловище, пластинки среднего размера — на верхних и нижних конечностях. Кроме того, на коже лица, живота и конечностей обнаружены эритематозные высыпания. У старшего сибса характерное шелушение наблюдалось в области наружных поверхностей плечей и предплечий, бедер и голеней, ягодиц, боковых поверхностей туловища. Легкое шелушение отмечено на лице и боковых поверхностях шеи. Фенотип матери без особенностей.

По клиническим данным родословных, во II, III и IV поколениях семей 4 и 5 не наблюдались другие мужчины с Х-сцепленным ихтиозом. В частности родные братья и отцы матерей пробандов не имели каких-либо фенотипических признаков Х-сцепленного ихтиоза. Согласно данным литературы, образование микроделеции гена *STS* происходит в мужском мейозе, соответственно данный дефект имеет отцовское происхождение [6]. На основании этого в обсуждаемых семьях с высокой вероятностью можно предполагать возникновение этой аберрации *de novo* в гаметах дедушек пробандов по материнской линии. В случае же, если бабушки выявленных пробандов являются гетерозиготными носительницами аномалии, кто-либо из их сестер также может иметь данный генетический дефект. Соответственно, существует вероятность его передачи по женским линиям родословных и возможность рождения больных мальчиков в следующих поколениях семей.

Заключение. Установление этиологии заболевания необходимо для дальнейшего наблюдения и симптоматического лечения пациентов с врожденным ихтиозом. Кроме того, оно является важным этапом медико-генетического консультирования. В семьях, где женщина является носительницей микроделеции гена *STS*, существует 50%-й риск рождения мальчиков с рецессивным Х-сцепленным ихтиозом и 50%-я вероятность рождения дочерей-носительниц данного дефекта. При наличии заболевания у отца все дочери будут носительницами микроаномалии в результате наследования отцовской патологической хромосомы Х. Таким образом, применение современных молекулярно-цитогенетических методов на основе FISH позволило расширить спектр хромосомных заболеваний, диагностируемых в Беларуси.

Литература

Prevalence of steroid sulfatase deficiency in California according to race and ethnicity / W.Y. Craig [et al.] // Prenat. Diagn. — 2010. — Vol. 30. — P. 893–898.

2. Frequency of X-linked ichthyosis in coastal southern Italy: a study on a representative sample of a young male population / V. Ingordo [et al.] // Dermat. — 2003. — Vol. 207. — P. 148–150.

3. Analysis of the STS gene in 40 patients with recessive X-linked ichthyosis: a high frequency of partial deletions in a Spanish population / J. Cañueto [et al.] // J. Eur. Acad. Derm. Vener. — 2010. — Vol. 24. — P. 1226–1229.

4. Deletion of VCX-A due to NAHR plays a major role in the occurrence of mental retardation in patients with X-linked ichthyosis / H. Van Esch [et al.] // Hum. Mol. Genet. — 2005. — Vol. 14. — P. 1795–1803.

5. Steroid sulfatase deficiency and contiguous gene deletion syndrome amongst pregnant patients with low serum unconjugated estriols / S. Langlois [et al.] // Prenat. Diagn. — 2009. — Vol. 29. — P. 966–974.

6. Segregation analysis in X-linked ichthyosis: paternal transmission of the affected X-chromosome / J. Toral-Lopez [et al.] // Brit. J. Derm. — 2008. — Vol. 158. — P. 818–820.

Поступила 08.11.2012

X-LINKED ICHTHYOSIS: CLINICAL CHARACTERISTICS AND LABORATORY DIAGNOSTICS

Khurs O.M.[1], Isakovich L.V.[1], Mironova S.I.[1], Zobikova O.L.[1], Chmel R.D.[1], Kvasnikova N.V.[2], Naumchik I.V. [1], Polityko A.D.[1]

[1]Republican Scientific Practical Centre «Mother and Child», Minsk, Belarus; [2]Regional Genetic Center, Gomel, Belarus

Summary. For the first time in Belarus the results of molecular cytogenetic diagnostics of X-linked recessive ichthyosis are presented. The phenotypic data are described for seven probands from five families with the established diagnosis. Different kinds of severity of disease are demonstrated. There was performed the analysis of types of inheritance of the microdeletion gene *STS*.

Keywords: congenital ichthyosis, chromosome X, gene *STS*, microdeletion, fluorescent in situ hybridization.

Научное издание

СОВРЕМЕННЫЕ ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ В РЕШЕНИИ ПРОБЛЕМ ДЕМОГРАФИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ

Сборник научных трудов

выпуск 5

Ответственный редактор Горбач Л.А.

Ответственный за выпуск О.С. Капранова
Редактор У.Л. Чапковская
Верстка У.Л.Чапковская

Подписано в печать 03.12.2012. Формат 60×84/16.
Бумага офсетная. Печать ризографическая.
Усл. печ. л. 18,37. Уч.-изд. л. 22,09.
Тираж 215 экз. Заказ № 18.
Выпущено по заказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь
Государственное учреждение
«Республиканская научная медицинская библиотека»
ЛИ № 02330/0548510 от 16.06.2009.
ул. Фабрициуса, 28, 220007, г. Минск
Тел./факс +375 (17) 216-23-33
e-mail: med@med.by
http://www.med.by
Отпечатано в отделе оперативной полиграфии
государственного учреждения «Республиканская научная медицинская библиотека»
ЛП № 02330/0494258 от 19.05.2009
ул.Фабрициуса, 28, 220007, г. Минск