ISSN 2307-4795

СОВРЕМЕННЫЕ ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ В РЕШЕНИИ ПРОБЛЕМ ДЕМОГРАФИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ

СБОРНИК НАУЧНЫХ ТРУДОВ
выпуск 15

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

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

СОВРЕМЕННЫЕ ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ В РЕШЕНИИ ПРОБЛЕМ ДЕМОГРАФИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ

СБОРНИК НАУЧНЫХ ТРУДОВ

Основан в 2008 году

Выпуск 15

Минск
2022

УДК [618+616–053.2](082)

Настоящий сборник научных трудов состоит из публикаций, в которых изложены актуальные вопросы акушерства, гинекологии, педиатрии, неонатологии и медицинской генетики. Сборник включен в перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований по медицинской отрасли науки, научные направления - акушерство и гинекологии, педиатрии, генетика (vak.gov.by/node/5921). В сборнике представлены новые методы медицинской профилактики, диагностики и лечения перинатальной, акушерской, гинекологической, педиатрической и генетической патологии, направленные на укрепление демографической безопасности в Республике Беларусь. В сборнике изложены современные подходы к оказанию медицинской помощи женщинам и детям. Отражены актуальные аспекты диагностики врожденных и наследственных болезней.

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

Редакционная коллегия:

Васильев С.А., канд. мед. наук (председатель),
Улезко Е.А., д-р мед. наук, доц. (заместитель председателя)

Редакционный совет:
Ващилина Т.П. канд. мед. наук,
Давыденко О.Г., д-р биол. наук, проф.,
чл. кор. НАН Беларуси,
Девялтовская М.Г., д-р мед. наук, проф.,
Кужир Т.Д., д-р биол. наук,
Курлович И.В., канд. мед. наук,
Михалевич С.И., д-р мед. наук, проф.,
Наумчик И.В., канд. мед. наук,
Парамонова Н.С., д-р мед. наук, проф.,
Пересада О.А., д-р мед. наук, проф.,
Почкайло А.С., канд. мед. наук, доц.,
Прибушеня О.В., д-р мед. наук, проф.,
Прилуцкая В.А., канд. мед. наук, доц.,
Шишко Г.А., д-р мед. наук, проф.

© ГУ РНПЦ «Мать и дитя», 2022
© Оформление ООО «Медисонт», 2022

СОДЕРЖАНИЕ

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ 11

ВЛИЯНИЕ МЕГЛЮМИНА АКРИДОНАЦЕТАТА НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФАРМАКОТЕРАПИИ ИНТЕРФЕРОНДЕФИЦИТОВ ПРИ ГЕНИТАЛЬНОМ ГЕРПЕСЕ
Арестова И.М., Жукова Н.П. 11

ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ МАТОЧНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ
Васильев С.А., Ващилина Т.П., Курлович И.В., Виктор С.А., Сергей М.В., Манукян А.В., Гракович Л.Г. 18

РОЛЬ ГОСУДАРСТВЕННОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР «МАТЬ И ДИТЯ» В ОРГАНИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ МАТЕРЯМ И ДЕТЯМ
Васильев С.А., Лазарь Д.Н., Бурдь Т.Н., Недень Л.Ч., Глушанина Е.В. 24

НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТЬ РУБЦА МАТКИ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)
Ващилина Т.П., Быховцова И.В., Виктор С.А. 32

ПРЕДИКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ
Ващилина Т.П., Семенчук В.Л., Виктор С.А., Дусь И.Л., Крупа С.Г. 37

ПРОБЛЕМА НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ РУБЦА НА МАТКЕ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ И ПУТИ РЕШЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)
Вергейчик А. Н., Пересада О.А. 43

ПРЕДИКТОРЫ УСПЕХА РОДОРАЗРЕШЕНИЯ ЧЕРЕЗ ЕСТЕСТВЕННЫЕ РОДОВЫЕ ПУТИ ЖЕНЩИН С ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫМ РУБЦОМ МАТКИ
Виктор С.А., Курлович И.В., Ващилина Т.П., Семенчук В.Л. 56

СТРУКТУРА ПРИЧИН НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С ПРИВЫЧНЫМ ВЫКИДЫШЕМ
Грудницкая Е.Н., Воскресенский С.Л., Небышинец Л.М., Тесакова М.Л., Волковец Э.Н. 63

РОЛЬ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ В СНИЖЕНИИ ЧАСТОТЫ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)
Грудницкая Е.Н., Воскресенский С.Л., Русакевич П.С., Кириленко В.П., Шорох И.Г., Волковец Э.Н. 68

МЕТОД ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ЖЕНЩИНАМ, ПЛАНИРУЮЩИМ БЕРЕМЕННОСТЬ, С ЭНДОМЕТРИОЗОМ И МИОМОЙ МАТКИ
Гутикова Л.В., Кухарчик Ю.В., Павловская М.А., Шульга А.В., Дорошенко Е.М. 77

АКУШЕРСКИЕ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ ПРИ ВАКУУМ-ЭКСТРАКЦИИ ПЛОДА
Дядичкина О.В., Фурс С.Д. 85

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИНДУКТОРА СИНТЕЗА ЭНДОГЕННЫХ ИНТЕРФЕРОНОВ В ТЕРАПИИ УРОГЕНИТАЛЬНОЙ ХЛАМИДИЙНОЙ ИНФЕКЦИИ
Жукова Н.П., Арестова И.М. 91

КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ В АКУШЕРСТВЕ
Зубовская Е.Т., Курлович И.В., Римашевский В.В., Богомолов А.Н., Силява В.Л., Бобович А.А., Вилькоцкий Е.А. 97

АКУШЕРСКИЕ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ У ПАЦИЕНТОК С НАРУШЕНИЕМ ЖИРОВОГО ОБМЕНА
Коршикова Р.Л., Савицкая В.М., Акулич Н.С., Дядичкина О.В., Федотова Э.В., Пожидаева В.В. 108

МАРКЕРЫ АКТИВАЦИИ СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗА У БЕРЕМЕННЫХ С ОСЛОЖНЕНИЯМИ И КРИТИЧЕСКИМИ СЛУЧАЯМИ, СВЯЗАННЫМИ С ТРОМБОТИЧЕСКОЙ МИКРОАНГИОПАТИЕЙ
Курлович И.В., Зубовская Е.Т., Пересада О.А., Бурьяк Д.В., Демидова Р.Н., Капора Т.Ч., Юркевич Т.Ю., Самуйленок Е.М., Сорокоумова В.К., Панкратова О.А. 113

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ И ТРОМБОТИЧЕСКИМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ
Курлович И.В., Зубовская Е.Т., Пересада О.А., Бурьяк Д.В., Капора Т.Ч., Демидова Р.Н., Панкратова О.А., Блыга З.В., Гринь О.Р., Рудова И.С. 121

ВОЗМОЖНОСТИ ВНУТРИУТРОБНОЙ КОРРЕКЦИИ ОБРАЗОВАНИЙ МАЛОГО ТАЗА И БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ У ПЛОДА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)
Курлович И.В., Тихоненко И.В., Белуга М.В., Бурьяк Д.В., Капора Т.Ч., Зубовская Е.Т., Юркевич Т.Ю., Демидова Р.Н. 130

СОСТОЯНИЕ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С МИОМОЙ МАТКИ
Кухарчик Ю.В., Гутикова Л.В. 137

ОЦЕНКА ТИПОВОГО СОСТАВА ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА У ИНФИЦИРОВАННЫХ ВЫСОКОКАНЦЕРОГЕННЫМИ ШТАММАМИ ЖЕНЩИН
Марковская Т.В. 143

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА, СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ И ТРОМБООБРАЗОВАНИЯ ПРИ РАЗНЫХ ТИПАХ МЕНОПАУЗЫ
Милош Т.С., Горчакова О.В. 147

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НАКОПЛЕНИЯ КОЛЛАГЕНОВ I И III ТИПОВ В ТКАНЯХ МАТКИ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК
Михалевич С.И., Бурьяк Д.В., Креер С.А., Полешко А.Г., Василевич И.В., Владимирская Т.Э., Волотовский И.Д. 153

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЦЕРВИКАЛЬНЫХ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЙ НИЗКОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА
Можейко Л.Ф., Пинчук Т.В. 162

РОСТ БЕРЕМЕННЫХ И НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ ДИСПЛАЗИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ: ЕСТЬ ЛИ ВЗАИМОСВЯЗЬ?
Небышинец Л.М., Малолеткина О.Л., Мельник Е.В. 167

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ СЛИЗИ НАКАНУНЕ САМОПРОИЗВОЛЬНЫХ СРОЧНЫХ РОДОВ
Небышинец Л.М., Мельник Е.В., Малолеткина О.Л., Волчек А.В., Тесакова М.Л., Воскресенский С.Л. 173

ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ ПРОФИЛАКТИКИ ПРЕЭКЛАМПСИИ С ОБОСНОВАНИЕМ ЕГО ЭФФЕКТИВНОСТИ
Недосейкина М.С., Голубова Д.А. 180

ОЦЕНКА СИМПТОМОВ ДИСФУНКЦИИ НИЖНИХ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ У ЖЕНЩИН: ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ КОМПЛЕКСНОГО УРОДИНАМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ
Прибушеня И.И.мл., Ниткин Д.М. 191

НЕРАЗВИВАЮЩАЯСЯ БЕРЕМЕННОСТЬ: ЭТИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА
Савицкая В.М., Шилова С.Д., Коршикова Р.Л., Акулич Н.С., Солонец К.М. 200

ДИАГНОСТИКА НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ РУБЦА НА МАТКЕ ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНОГО РОДОРАЗРЕШЕНИЯ
Слепцова В.А., Арестова И.М. 205

МЕНОПАУЗАЛЬНАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЯИЧНИКОВ
Солонович Н.Г. 209

ЭНДОМЕТРИОЗ ЯИЧНИКОВ КАК ОСНОВНАЯ ПРИЧИНА ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА ПРИДАТКАХ МАТКИ И АНАЛИЗ РЕАЛИЗАЦИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ
Сысоева В.А., Занько Ю.В. 215

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ ОПЦИЙ ПРИ НАРУЖНОМ ФЕТАЛЬНОМ МОНИТОРИРОВАНИИ
Тесакова М.Л., Небышинец Л.М., Терехович М.А., Кручинская А.Н. 221

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ВЕРОЯТНОСТИ НАСТУПЛЕНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ У ПАЦИЕНТОК В ЦИКЛАХ ЭКО НА ОСНОВАНИИ МЕТОДА ЛОГИСТИЧЕСКОЙ РЕГРЕССИИ
Турок И.В. 229

РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ, ПЕРЕНЕСШИХ В ПРЕПУБЕРТАТНОМ ПЕРИОДЕ ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКИЕ РЕЦИДИВИРУЮЩИЕ ВУЛЬВОВАГИНИТЫ
Щитенко Ю.И. 239

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ И ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ НА ПРИВЫЧНОЕ НЕВЫНАШИВАНИЕ И МЛАДЕНЧЕСКУЮ СМЕРТНОСТЬ
Юркевич Т.Ю., Прибушеня О.В., Клецкий С.К., Рагимова Н.И. 243

НЕОНАТОЛОГИЯ И ПЕДИАТРИЯ 253

РАННИЙ ВРОЖДЁННЫЙ СЕПСИС, ВЫЗВАННЫЙ STREPTOCOCCUS AGALACTIAE, ГНОЙНЫЙ МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТ, ГЕМАТОГЕННЫЙ ОСТЕОМИЕЛИТ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
Артёмчик Т.А., Горбич О.А., Ластовка И.Н., Симаченко О.В., Кривенок Д.В., Галушина В.И., Ладик Е.В. 253

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ВНУТРИЧЕРЕПНОГО КРОВОИЗЛИЯНИЯ У НОВОРОЖДЕННОГО, АССОЦИИРОВАННОГО С КОВИД-ИНФЕКЦИЕЙ
Богданович И.П., Жевнеронок И.В., Медведева Е.С., Козыревич М.А. 260

ОСОБЕННОСТИ ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА И КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА У ДЕТЕЙ С ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ
Галашевская А.А. 268

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ДЕТСКОГО, ПОДРОСТКОВОГО И ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ ДО ПАНДЕМИИ И ВО ВРЕМЯ ПАНДЕМИИ COVID-19
Горбач Л.А. 276

РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ДИНАМИКИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ДЕТСКОГО И ПОДРОСТКОВОГО НАСЕЛЕНИЯ В 2007–2021 ГОДЫ
Горбач Л.А. 283

ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ ОСМОТРЫ НА ТУБЕРКУЛЕЗ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Горбач Л.А., Богданович Н.С. 290

ПРОВЕРКА ВАЛИДНОСТИ МАТЕМАТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ С КОМПЬЮТЕРНЫМИ ПРОГРАММАМИ СОПРОВОЖДЕНИЯ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВЕРОЯТНОСТИ РАЗВИТИЯ ВРОЖДЕННОЙ ПНЕВМОНИИ У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ
Горячко А.Н., Уварова Е.В., Пивченко Т.П., Гохт А.А. 298

СИСТЕМЫ АВТОМАТИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ ДОТАЦИИ КИСЛОРОДА: ПОЛЕЗНАЯ ОПЦИЯ ИЛИ ОЧЕРЕДНОЙ МАРКЕТИНГОВЫЙ ХОД
Грязнов В.В., Дроздовский Д.Б., Наумов В.В., Станилевич В.С., Сенько О.А., Солошкин Д.А., Цыбина В.В. 306

СЦЕНАРИИ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ ТЯЖЕЛОЙ АСФИКСИИ НА ФОНЕ ОБЩЕЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ГИПОТЕРМИИ
Дегтярева Е.В., Шишко Г.А., Устинович Ю.А., Сущевский А.Б., Малуха В.Л. 311

ПОЗДНЯЯ НЕДОНОШЕННОСТЬ: НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ И РЕЧЕВЫЕ НАРУШЕНИЯ
Жевнеронок И.В., Лемеш О.Ю. 319

КЛИНИКО-ГЕМАТОЛОГИЧЕСКАЯ МАНИФЕСТАЦИЯ АНЕМИИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ
Козарезова А.М., Климкович Н.Н., Крастелева И.М., Иващенко Т.А., Печкурова О.Н., Старовойтова А.С. 324

НЕДОНОШЕННЫЕ ДЕТИ: КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПАРАЛЛЕЛИ
Козловский Д.А., Девялтовская М.Г., Терешкович Н.В. 336

МАРКЕРЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ГЛОМЕРУЛОПАТИЙ У ДЕТЕЙ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ
Кондратенко О.А., Асташонок А.Н., Козыро И.А. 341

ВОЗРАСТНО-ПОЛОВЫЕ ОСОБЕННОСТИ И АНАЛИЗ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА С ХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ В ДИНАМИКЕ ЗА 2013–2021 ГОДЫ
Мирутко Д.Д., Якимович Н.И., Сахаров И.В. 346

КОМПЛЕКСНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ И АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ВОРОНКООБРАЗНОЙ ДЕФОРМАЦИИ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ У ДЕТЕЙ
Моторенко Н.В., Титова Н.Д. 354

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ МЕЗЕНХЕМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ПРИ ЛЕЧЕНИИ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ
Никитченко Д.Ю, Девялтовская М.Г. 360

КОМОРБИДНАЯ ПАТОЛОГИЯ У ГЛУБОКО НЕДОНОШЕННЫХ МЛАДЕНЦЕВ С БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ
Парамонова Н.С., Синица Л.Н., Дырман Т.В. 368

ЦИРКУЛИРУЮЩИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ У ДЕТЕЙ С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ
Парфёнова И.В. 375

ПОКАЗАТЕЛИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ШЕРЕШЕВСКОГО-ТЕРНЕРА
Песковая Н.А., Солнцева А.В. 379

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АНЕМИИ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ С 34 ПО 36 НЕДЕЛИ ГЕСТАЦИИ
Потапова В.Е. 385

ОРГАНИЗАЦИЯ ОХРАНЫ И ПОДДЕРЖКИ ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА ПРИ РОЖДЕНИИ В ПЕРИНАТАЛЬНОМ ЦЕНТРЕ
Прилуцкая В.А. 393

ОЦЕНКА ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ ЖЕНЩИНАМИ С РАЗЛИЧНЫМИ ТИПАМИ САХАРНОГО ДИАБЕТА
Прилуцкая В.А. 406

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ДИАГНОСТИКИ И МОНИТОРИНГА СОСТОЯНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С ОЧЕНЬ НИЗКОЙ И ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА
Прилуцкая В.А., Бойдак М.П., Иванова Е.В., Улезко Е.А. 417

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С ИЗОИММУНИЗАЦИЕЙ
Прищепенко О.А., Потапова В.Е. 428

ТАКТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ВСКАРМЛИВАНИЮ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ
Симченко А.В, Девялтовская М.Г., Свирская О.Я., Глущенко М.Ф. 434

РОЛЬ ИНФЕКЦИОННОГО И ГИПОКСИЧЕСКОГО ФАКТОРА В ПАТОГЕНЕЗЕ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ
Симченко А.В., Девялтовская М.Г., Улезко Е.А., Козорез Т.В., Крамко Д.А. 440

ОСОБЕННОСТИ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО КРОВОТОКА У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С ИШЕМИЕЙ МОЗГА
Симченко А.В, Девялтовская М.Г., Улезко Е.А., Козорез Т.В., Бартош Е.А. 448

КЛАССИФИКАЦИЯ И СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У НОВОРОЖДЕННЫХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)
Уварова Е.В. 455

ДИАГНОСТИКА ИШЕМИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА У НЕДОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)
Улезко Е.А. 461

РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ НЕОНАТАЛЬНОЙ ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ: ИССЛЕДОВАНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ
Шалькевич Л.В., Жевнеронок И.В., Лебедева С.К. 470

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ
Шалькевич Л.В., Сташков А.К. 480

РОЛЬ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ В ФОРМИРОВАНИИ ЗАМЕДЛЕНИЯ РОСТА И НАРУШЕНИЯ ПИТАНИЯ ПЛОДА
Шишко Г.А., Гомолко К.А., Артюшевская М.В., Девялтовская М.Г., Москьо П.Л. 489

МЕДИЦИНСКАЯ ГЕНЕТИКА 496

ОРОФАЦИАЛЬНЫЕ РАСЩЕЛИНЫ: ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)
Ершова-Павлова А.А. 496

ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА И МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ ПРИ ОРОФАЦИАЛЬНЫХ РАСЩЕЛИНАХ
Ершова-Павлова А.А., Венчикова Н.А., Карпенко Г.А., Хмель Р.Д., Наумчик И.В. 502

ПОРОКИ РАЗВИТИЯ МОЗОЛИСТОГО ТЕЛА: ПОПУЛЯЦИОННАЯ ЧАСТОТА В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ, ФАКТОРЫ РИСКА, ВОЗМОЖНОСТИ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ
Зобикова О.Л. 507

СЕМЕЙНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ СИНДРОМА НУНАН, ОБУСЛОВЛЕННОЕ РЕДКИМ ПАТОГЕННЫМ ВАРИАНТОМ В ГЕНЕ RIT1
Зобикова О.Л., Субоч К.В., Гусина А.А. 514

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ И ВРОЖДЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЛОДА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ, ОСЛОЖНЕННОЙ МАЛОВОДИЕМ
Карбанович В.О., Прибушеня О.В. 523

СЛУЧАЙ ПОСТНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ МИОТОНИЧЕСКОЙ ДИСТРОФИИ 1 ТИПА: РАБОТА НАД ОШИБКАМИ
Карбанович В.О., Прибушеня О.В., Наумчик И.В. 533

СЛУЧАЙ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ВНУТРИУТРОБНОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ ПЛОДА НОВЫМ ШТАММОМ КОРОНАВИРУСА SARS-CoV-2
Карбанович В.О., Юркевич Т.Ю., Прибушеня О.В. 542

МИКРОФТАЛЬМИЯ И АНОФТАЛЬМИЯ: ПАТОГЕНЕЗ, МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ, ДИАГНОСТИКА
Колодко И.В., Гусина А.А. 548

ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА ВОЛЬФА-ХИРШХОРНА
Лазаревич А.А., Венчикова Н.А., Тарлецкая О.А., Шепелевич Т.А., Крицкая Т.М., Громыко О.А., Пищик Н.В., Хурс О.М. 552

ФИБРОМА СЕРДЦА У ПЛОДА, АБОРТИРОВАННОГО ВО ВТОРОМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ
Новикова И.В., Венчикова Н.А. 557

СЛУЧАЙ РАБДОМИОМЫ СЕРДЦА У ПЛОДА, ОБУСЛОВЛЕННЫЙ МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ TSC2
Новикова И.В., Венчикова Н.А., Гусина А.А. 564

СЛУЧАЙ ТАНАТОФОРНОЙ ДИСПЛАЗИИ 1 ТИПА У ПЛОДА, АБОРТИРОВАННОГО ВО ВТОРОМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ: РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ, ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ
Пашук С.Н., Гусина А.А., Новикова И.В., Сахарчук А.М. 568

СИНДРОМ ПРАДЕРА-ВИЛЛИ У НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ
Прилуцкая В.А., Калинина Е.А., Валентюкевич Т.С., Еремина Е.А., Требка Е.Г., Петрученя А.В., Елиневский Б.Л. 573

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ НЕКОТОРЫХ ФОРМ НИЗКОРОСЛОСТИ
Сокольник В.П. 581

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ КАРТИНА КРЕСТЦОВО-КОПЧИКОВЫХ ТЕРАТОМ ПЛОДА
Тихоненко И.В., Курлович И.В., Трусило И.Б., Новицкая А.А. 591

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ 597

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

УДК 615.37:578.245:616.523:[616.64+618.16]

ВЛИЯНИЕ МЕГЛЮМИНА АКРИДОНАЦЕТАТА НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФАРМАКОТЕРАПИИ ИНТЕРФЕРОНДЕФИЦИТОВ ПРИ ГЕНИТАЛЬНОМ ГЕРПЕСЕ

Арестова И.М., Жукова Н.П.

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

Резюме. В статье описаны клинические и иммунологические особенности рецидивирующей герпетической инфекции, занимающей особое место среди специфических генитальных инфекций и приводящей к нарушению репродуктивного здоровья женщины, снижению ее качества жизни. Принимая во внимание клинические особенности и патогенетические механизмы персистирования аногенитального герпеса (развитие иммуно- и интерферондефицитов), для коррекции указанных нарушений широко используется индуктор эндогенного интерферона – меглюмина акридонацетата (циклоферон). Представлены материалы исследований, посвященных эффективности лечения генитального герпеса циклофероном; описаны спектры биологической активности, оптимальные дозы и режимы его применения. Предложены оптимальные схемы, включающие сочетанное применение циклоферона с герпетической вакциной для профилактики рецидивов герпеса; терапию циклофероном с приемом ацикловира в супрессивном режиме – для снижения риска передачи инфекции и повышения качества жизни пациентов.

Ключевые слова: генитальный герпес, иммунопатогенез герпеса; супрессивная терапия, интерферон и индукторы интерферона, меглюмина акридонацетат, оптимальные дозы и схемы лечения.

Введение. В вопросах терапии и профилактики репродуктивно значимых генитальных инфекций одной из нерешенных проблем, традиционно привлекающей внимание клиницистов, остается генитальный герпес (ГГ) – инфекция, вызываемая вирусами простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типов. Герпес-вирусная инфекция эпидемически широко распространена в современной человеческой популяции и характеризуется многообразием клинических форм. В настоящее время актуальность герпетической инфекции обусловлена множеством различных факторов, наиболее значимыми из которых являются: повсеместное распространением ВПГ и более чем 90% инфицирование им человеческой популяции; пожизненная персистенция вируса в организме; полиморфизм клинических проявлений заболевания; отрицательное

влияние на течение беременности и состояние плода; резистентность к существующим методам лечения; наличие постгерпетических осложнений, значительно ухудшающих качество жизни женщин [2, 6, 8].

Авторы многочисленных публикаций традиционно отмечают характерные для этой инфекции персистирующее течение, склонность к рецидивам и системный характер осложнений, порождающих коморбидность, ассоциированную со снижением качества жизни пациентов. Среди последних наиболее часто упоминаются депрессия и синдром хронической тазовой боли. Для гинеколога также очень важны риски акушерских и перинатальных осложнений; вопросы своевременной диагностики и терапии. Особенно актуальной является своевременная диагностика атипичного течения заболевания и передачи вируса при половом контакте от бессимптомного носителя, так как генитальный герпес (ГГ) создает предпосылки для вирусного поражения эндометрия, является фактором формирования синдрома хронической тазовой боли, повышает риски невынашивания беременности, бесплодия и частоту неудач экстракорпорального оплодотворения [2, 6, 8, 10].

Немаловажным аспектом, способствующим персистенции герпетической инфекции, являются особенности иммунопатологических реакций. Герпесвирусы не только персистируют, но и репродуцируются в клетках иммунной системы, обусловливая их гибель или снижение функциональной активности, что способствует развитию вторичной иммунологической недостаточности.

Согласно данным многочисленных исследований, анализ результатов иммунологического обследования показал, что у больных с часто рецидивирующим генитальным герпесом отмечается снижение продукции иммуноглобулинов, как во время рецидивов, так и при ремиссии; Т-лимфоциты-супрессоры преобладают над Т-киллерами; отмечается снижение продукции эндогенного ИФН, активности NK-клеток и антителозависимой клеточной цитотоксичности, происходит уменьшение абсолютного количества и снижение активности Т-лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+) и нейтрофилов. В условиях ослабленного иммунологического контроля не только становится невозможной полная элиминация внутриклеточно расположенного вируса, но и создаются благоприятные условия для распространения вируса по межклеточным каналам.

По данным многих авторов, при рецидивирующем герпесе снижается способность лейкоцитов вырабатывать интерфероны в 100 раз во время рецидива и в 10 раз во время ремиссии, т.е. развивается «интерферондефицит» по аналогии с известным понятием «иммунодефицит». Поэтому особую значимость при развивающихся и длительно протекающих иммунодефицитных и интерферондефицитных состояниях, приводящих к резкому снижению противовирусной сопротивляемости организма в случае рецидивирующего герпеса, приобретает повышение врожденной резистентности с помощью иммуноактивных препаратов [3, 4, 6, 9].

Выявленные иммунологические нарушения должны учитываться практическими врачами при лечении больных с рецидивирующей герпесвирусной инфекцией. С учетом вышеуказанных клинико-иммунологических особенностей генитального герпеса для терапии герпетических заболеваний были предложены многочисленные препараты этиотропного и иммунокорригирующего действия, которые классифицируются на четыре большие группы по механизму действия вируса: химиопрепараты, ИФН, индукторы ИФН, иммуномодуляторы. Но, несмотря на такое разнообразие лекарственных средств, герпетические заболевания остаются

по-прежнему плохо контролируемыми, а их лечение до настоящего времени представляет определенные трудности.

Активный поиск противогерпетических препаратов привел к созданию группы аномальных нуклеозидов. Известно, что механизм действия аномальных нуклеозидов связан с угнетением синтеза вирусной ДНК и репликации вирусов путем конкурентного ингибирования вирусной ДНК-полимеразы. Однако за последнее время увеличилось количество сообщений об устойчивости вируса простого герпеса к ацикловиру с формированием лекарственной резистентности. Вакцинация герпетической вакциной имеет ряд противопоказаний к применению, вызывает развитие осложнений и не может быть использована для лечения всех нуждающихся больных [1, 4, 6, 10].

Одной из наиболее перспективных групп препаратов, отличающихся высокой лечебной эффективностью в отношении герпетической инфекции, является группа препаратов с интерфероногенной активностью (индукторы ИФН). Они способны занять одно из ведущих мест в комплексной противовирусной, противовоспалительной терапии, так как удачно сочетают противовирусный и иммуномодулирующий эффекты действия. Основным показанием к назначению ИМ при герпесе является наличие клинических признаков иммунной недостаточности и интерферондефицит.

Следует соблюдать основные принципы применения ИЭИ при герпетической инфекции. Перед началом лечения и на фоне терапии необходимо оценить характер иммунных нарушений и степень их выраженности: у пациентов с ВПГ-инфекцией имеет место иммунодефицитное состояние, сопровождающееся угнетением функциональной активности иммунокомпетентных клеток и клеток моноцитомакрофагального типа, а также нарушением регуляторных взаимоотношений в иммунной системе. Инфицирование ВПГ иммунокомпетентных клеток является одной из причин дефектов пролиферации и дифференцировки иммунокомпетентных клеток. Считается, что стимулировать дефектную иммунную систему больных с рецидивирующими герпес-вирусными болезнями нецелесообразно, но оправдано применение иммуномодулирующих средств с целью блокады персистенции вируса тем больным, которые находятся в пролиферативной фазе противогерпетического иммунного ответа, т.е. не раньше 14-го дня при остром и 7-го дня при рецидивирующем ответе. Кроме непосредственного действия на системы репродукции вирусов, ИФН являются важными медиаторами иммунитета, что позволяет отнести их к семейству регуляторных цитокинов [1, 4].

Химиотерапия и химиопрофилактика герпесвирусных инфекций представляет собой относительно новый и бурно развивающийся раздел инфектологии. Успешность терапии инфекционных заболеваний заключается в своевременном применении препаратов, имеющих общий протективный или специфический противоинфекционный механизм действия. Лечение рецидивирующей герпетической инфекции (РГИ) представляет определенные трудности как из-за отсутствия четкого понимания отдельных механизмов заболевания, часто рецидивирующего течения, так и в связи с высокой стоимостью эффективных противогерпетических химиопрепаратов (ХП). В терапии РГИ необходимо принимать во внимание состояние защитных механизмов макроорганизма и их взаимодействие с ХП, важно учитывать форму и фазу инфекционного процесса; прогредиентное или рецидивирующее течение, период разгара болезни или реконвалесценции. В зависимости от конкретной клинической ситуации и анамнеза болезни будут использоваться разные схемы лечения

(эпизодическое лечение, длительная супрессивная терапия, местное или системное применение ХП, комплексная терапия препаратами с разным механизмом действия и пр.) [2, 3, 5].

Наиболее перспективно использовать соединения, обладающие многоуровневой неспецифической активацией клеток врождённого иммунитета, что позволяет расширить спектр возбудителей, при которых они могут быть применены уже на ранней стадии инфекционного процесса. К подобным средствам может быть отнесён отдельный класс высоко- и низкомолекулярных природных и синтетических соединений, получивший название индукторов эндогенного интерферона (ИЭИ). Интерфероны (ИНФ) – это цитокины, обладающие антивирусной, иммуномодулирующей и другими видами активности, которые обеспечивают естественный иммунитет, а также влияют на адаптивный иммунный ответ.

Индукторы интерферона (ИФН) имеют ряд преимуществ перед экзогенными ИМ, активизируя в организме синтез собственных интерферонов, которые не обладают антигенной активностью. При этом выработка анти-ИФН антител не индуцируется, зато включаются механизмы защиты органов и тканей от избытка ИФН, что очень важно при длительном лечении [3].

Эффективным и перспективным средством является меглюмина акридонацетат (циклоферон – ЦКФ) – низкомолекулярный индуктор эндогенного интерферона, относящийся к классу акридонов и обладающий широким спектром биологической активности, с противовирусной. иммуномодулирующей и противовоспалительной активностью. Показано, что он может увеличивать синтез ИФН типа I (ИФН-α/β), II (ИФН-γ) и III (ИФН-λ) в клетках периферической крови человека in vitro, причем первая выработка ИФН начинается уже через 2-3 часа после приема, а пик продукции приходится на 4–8 ч от начала инкубации [1, 3, 5, 7].

Основными клетками, выделяющими ИФН после введения ЦКФ, являются макрофаги, Т- и В-лимфоциты. ЦКФ обладает прямым и опосредованным (через выработку ИФН) иммунотропным эффектом, активирует Т-лимфоциты и МК-клетки, нормализует баланс между СБ4+- и СБ8+-клетками, снижает уровень В-лимфоцитов в периферической крови, повышает синтез высокоаффинных антител, а также синтез и активность α-ИФН. Кроме того, ЦКФ активирует фагоцитоз, способствует повышению чувствительности нейтрофилов к другим иммунокорректорам и экспрессии антигенов. Он является индуктором синтеза мРНК для ИФН, интерлейкинов 1, 2, 6; индуцирует смешанный (Th1/Th2) тип иммунного ответа [1, 3, 5].

Механизмы противовирусной активности циклоферона многогранны. Изучение влияния циклоферона на репродукцию вируса простого герпеса I типа (ВПГ-I) показало, что данный препарат задерживает репликативный цикл вируса герпеса на стадии формирования ДНК-содержащих капсидов в ядрах клеток. На ранних этапах репликации вируса он способствует снижению блокирования синтеза собственных белков клетки, индуцированного вирусом. На поздней стадии – препятствует выходу вирусного потомства за счёт нарушения «одевания» вирусных капсидов в липопротеидную оболочку. Кроме того, под действием циклоферона увеличивается образование дефектных вирионов, не способных вызвать продуктивную инфекцию, но стимулирующих реакции неспецифического иммунитета за счет сохранения цитокин- и ИНФ-индуцирующих свойств, что обуславливает эффект последействия циклоферона.

Даже однократное введение индукторов приводит к длительной продукции интерферона в терапевтических дозах, тогда как для достижения подобных

концентраций при использовании экзогенных индукторов интерферона требуется многократное введение значительных доз, так как срок сохранности и действия этих препаратов невелик [5, 7].

Цель исследования: провести обзор литературных данных и практического опыта по эффективности применения индуктора эндогенного интерферона Циклоферона в терапии генитальной герпетической инфекции у женщин.

Материалы и методы исследования. Проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по направлениям: клинико-иммунологические особенности рецидивирующей урогенитальной герпетической инфекции, современные классификация и клиническая фармакология иммунотропных препаратов; требования, основные показания и возможности применения препаратов интерферона и его индукторов в лечении генитального герпеса. Для написания данного обзора был осуществлен поиск источников в отечественных и зарубежных публикациях международных систем поиска (PubMed, MEDLINE, eLibrary, и пр.), которые были опубликованы в период с 2002 по 2020 гг. В обзор были включены источники с результатами оригинальных исследований, статьи из рецензируемой литературы и руководств для врачей и периодических изданий; собственный клинический опыт.

Результаты исследования и обсуждение. В исследованиях in vitro 87,8% больных с активной и латентными формами герпесвирусных инфекций были чувствительны к воздействию препаратов интерферона, при этом наиболее выраженная реакция получена у больных с герпесвирусной инфекцией на лечение препаратом индуктором эндогенного интерферона Циклофероном.

Поэтому целесообразно включать ЦКФ в схему комплексного лечения больных с генитальным герпесом. Используемые эффекты препарата: кроме опосредованного действия на вирус через иммунную систему и индукции эндогенного интерферона, ЦКФ оказывает прямое действие, нарушая процесс репликации вируса, в несколько раз повышая процент дефектных вирусных частиц.

Цель лечения: оптимизация терапии рецидивирующего ГГ для купирования и профилактики рецидивов, снижения риска передачи инфекции, достижения стойкой ремиссии и повышения качества жизни пациентов.

Схемы, режимы, способы применения и дозы циклоферона:

Схема 1

Применяют от 5 (при лечении больных с острыми инфекциями) до 10–20 инъекций Циклоферона (при хронических инфекциях) по схеме: 2 мл в/м в 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20-й и 23-й дни, через 2–3 нед курс из 5 инъекций повторяют.

Схема 2

По 2 мл 12,5% раствора внутримышечно ежедневно в 1-й и 2-й дни лечения, затем – через 48 ч до 8-го дня лечения, в дальнейшем – через 72 ч до 23-го дня лечения (всего 10 инъекций, на курс 2,5 г).

Схема 3

Таблетки по 150 мг (3–4 таб.) на прием 1 раз в сутки следует принимать на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23-и сутки (курс лечения – 40 таб.) Лечение наиболее эффективно при появлении первых симптомов заболевания.

Для профилактики рецидивов герпеса терапию Циклофероном сочетают с введением герпетической вакцины. Перед использованием вакцины назначают 5 инъекций Циклоферона, через 1 сутки – курс вакцинации (5 инъекций по 0,1–0,2 мл

внутрикожно через 72 ч). Через 14 дней назначают еще 5 инъекций Циклоферона в сочетании с продолжающейся вакцинацией.

При тяжелых формах инфекции вируса простого герпеса с тяжелыми частыми и длительными рецидивами, при наличии выраженных психосоциальных и психосексуальных реакций на рецидивы для снижения риска развития рецидивов, снижения риска передачи инфекции и повышения качества жизни пациентов терапию Циклофероном сочетают с приемом ацикловира в супрессивном режиме.

Критериями оценки эффективности лечения являются: уменьшение времени везикуляции и эпителизации; уменьшение площади поражения; уменьшение/ исчезновение общеинтоксикационного синдрома; увеличение продолжительности ремиссии в 2 раза и более. В группе больных, получавших циклоферон, после лечения отмечено достоверное повышение показателей CD3+, CD4+, CD8+, отношение CD4+/CD8+, а также NK-клеток по сравнению с таковыми у пациентов, получавших ацикловир. Достоверно увеличился синтез эндогенных ИФНα/β и ИФНγ. Восстанавливается функциональная активность лимфоцитов в тесте спонтанной и индуцированной реакции бласттрансформации лимфоцитов (увеличивались резервные возможности иммунокомпетентных клеток). Это важно, так как именно Т-клеточные реакции во многом определяют выздоровление после вирусной инфекции. После лечения циклофероном показатели активности естественных киллеров достигают нормы, увеличивается содержание основных классов сывороточных иммуноглобулинов. Циклоферон оказывает модулирующее действие на показатели функциональной активности нейтрофилов у больных с тяжелым течением герпесвирусных инфекций в тестах *in vivo* и *in vitro*; влияет на кислородзависимую бактерицидность нейтрофилов в тесте с нитросиним тетразолием.

Заключение. Эффективность препарата обусловлена широким спектром биологической активности (противовоспалительной, антипролиферативной, противовирусной, иммуномодулирующей), что при иммунодефицитных состояниях различного генеза сопровождается коррекцией иммунного статуса пациентов. Применение меглюмина акридонацетата вызывает клиническое улучшение при вирусных инфекционных заболеваниях, в том числе, при генитальном герпесе; способствует купированию дисбаланса всех звеньев иммунитета и интерферондефицита.

Комплексная терапия герпетической инфекции циклофероном с этапной вакцинацией или в комбинации с супрессивной терапией ацикловиром имеет следующие преимущества: удлинение межрецидивного периода и стойкой ремиссии герпетической инфекции; сокращение продолжительности рецидивов и сроков лечения; возможность снижения дозы противовирусного химиопрепарата, а, следовательно, сокращение вероятности развития его побочных эффектов и уменьшение токсического воздействия на организм пациента.

Высокая клинико-иммунологическая эффективность определяет перспективы использования препарата в гинекологической практике. Своевременно назначенное, индивидуально подобранное, персонифицированное лечение приводит к коррекции показателей ИФН-статуса, более быстрому клиническо-иммунологическому улучшению/выздоровлению. Выздоровление отмечено в 88% случаев (стабильное купирование рецидива клинически и иммунологически, стойкая ремиссия), клиническое улучшение (купирование рецидива клинически) – в 10% случаев.

Предложенные режимы и схемы лечебно-профилактической тактики у больных с рецидивирующим генитальным герпесом способствуют снижению частоты рецидивирования (в 2,5–3 раза) и уменьшению продолжительности обострения инфекции; улучшению качества жизни и повышению уровня социальной адаптации у 85% пациентов. Меглюмина акридонацетат сочетается с основными лекарственными формами, хорошо переносится больными, высокоэффективен при системном применении в качестве монотерапии и в комбинации с противовирусными ХП и вакцинами, усиливая и пролонгируя терапевтический эффект; для купирования рецидивов генитального герпеса, профилактики обострений заболевания и иммунореабилитации больных.

Литература

1. Алимбарова, Л.М. Применение циклоферона при лечении герпесвирусной инфекции // Антибиотики и химиотерапия. – 2014. – С. 22–29.

2. Бебнева, Т.Н., Хамошина, М.Б., Тулупова, М.С., Оразмурадов, А.А. и др. Генитальный герпес в практике гинеколога: сложные вопросы – простые ответы // Акушерство и гинекология: новости мнения, обучение. – 2019. – Т. 7. – № 3. – С. 112–119. – doi: 10.24411/2303-9698-2019-13017.

3. Григорян, С.С., Романцов, М.Г., Петров, А.Ю. Интерферониндуктивная активность и продукция интерферонов под влиянием солей акридонуксусной кислоты. Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2014. – Т. 77. – № 11. – С. 16–19.

4. Иммунотерапия. Руководство для врачей / Под ред. Р.М. Хаитова, Р.И. Атуаллаханова, А.Е. Шульженко. 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – С. 142–148.

5. Исаков, Д.В., Исаков, В.А. Циклоферон: механизмы действия и новые перспективы применения в клинической практике // Клиническая медицина. – № 9. – 2015. – С. 46–51.

6. Мельниченко, А.В., Алимбарова, Л.М., Трегубова, М.И. и др. Клинико-вирусологическая и иммунологическая характеристика больных с разными формами герпесвирусных инфекций. Лечение и профилактика. – 2017. – Т. 7. – № 4(24). – С. 7–13.

7. Методические рекомендации. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей. Министерство здравоохранения РФ. Версия 2 (03.07.2020). – 73 с. – garant.ru/products/ipo/prime/doc/74232682.

8. Файзуллина, Д.И. Эффективность комплексной терапии хронического эндометрита после неудач ЭКО в анамнезе : автореф. дис. … канд. мед. наук. – М., 2019. – 24 с.

9. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. – М. : Деловой экспресс, 2016. – 768 с.

10. CDC Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines // MMWR Recomm. – Rep. 2015. – Vol. 64. – P. 1–137.

EFFECT OF MEGLUMINE ACRIDONACETATE ON THE EFFICACY OF INTERFERON-DEFICIENCY PHARMACOTHERAPY IN GENITAL HERPES

I.M. Arestova, N.P. Zhukova

Educational Institution «Vitebsk State Medical University of the Order of Friendship of Peoples», Vitebsk, Belarus

The article describes the clinical and immunological features of recurrent herpes infection, which occupies a special place among specific genital infections and leads to violations of a woman's reproductive health and a decrease in her quality of life. Taking into account clinical features and pathogenetic mechanisms of persistence of anogenital herpes (development of immune and interferon deficiencies), the inducer of endogenous interferon –

meglumine acridonacetate (cycloferon) is widely used for correction of the mentioned disorders. The paper presents the materials of studies devoted to the efficacy of genital herpes treatment with cycloferon; it describes the spectrum of its biological activity, optimal doses and modes of its administration. The authors suggest optimal regimens, including the combined use of cycloferon and herpes vaccine to prevent herpes relapses; cycloferon therapy with acyclovir in a suppressive regimen to reduce the risk of infection transmission and improve patients' quality of life.

Keywords: genital herpes, herpes immunopathogenesis; suppressive therapy, interferon and interferon inducers, meglumine acridonacetate, optimal doses and treatment regimens.

Поступила 14.10.2022

УДК 613.99:[618.177:618.14]

ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ МАТОЧНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Васильев С.А., Ващилина Т.П., Курлович И.В., Виктор С.А., Сергей М.В., Манукян А.В., Гракович Л.Г.

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

Резюме: Женщины с бесплодием маточного происхождения имеют высокий удельный вес заболеваний крови и органов кроветворения и болезней желудочно-кишечного тракта и гепато-билиарной системы. Гинекологический анамнез данной группы пациентов чаще, чем у фертильных женщин, отягощен инфекциями передающимися половым путем, воспалительными заболеваниями органов малого таза и высоким удельным весом хирургических вмешательств на органах малого таза.

Ключевые слова: бесплодие, маточный фактор, эндометрий.

Введение: По данным отечественных и зарубежных авторов, распространенность бесплодия достигает 10–15% [1]. Снижение женской фертильности имеет множество причин, среди которых на долю бесплодия маточного происхождения в изолированном или сочетанном варианте приходится 24–62% [2]. Известно, что частота встречаемости патологических изменений эндометрия при бесплодии достигает 88%, при неэффективных попытках экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) – 77,5% [3]. Наличие внутриматочной патологии является независимым фактором риска бесплодия, увеличивающим вероятность бесплодия в четыре раза. Эти данные подтверждают существующее мнение о ключевой роли эндометрия в имплантации и плацентации [3].

Эффективность применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) оценивается по факту наступления беременности и зависит от многих факторов. Одним из этих факторов является патология эндометрия, при которой нарушается рецептивность эндометрия [4]. Рецептивность эндометрия – это комплекс структурно-функциональных характеристик эндометрия с четкими временными

и пространственными константами, определяющий способность эндометрия к имплантации. В случае переноса в полость матки эмбрионов хорошего качества и исключения всех явных причин, препятствующих благополучному завершению программы, неудачу ЭКО расценивают как нарушение на этапе имплантации эмбриона. Имплантация эмбриона зависит от трех факторов: качества эмбриона, функциональной зрелости-рецептивности эндометрия и состояния репродуктивной функции женского организма в целом [4]. Недостаточность эндометрия может возникать вследствие перенесенных воспалительных заболеваний органов малого таза, изменений гормонального гомеостаза, манипуляций и операций, связанных с травмой базального слоя эндометрия [3]. Длительная и часто бессимптомная персистенция инфекционных агентов в эндометрии и в организме женщины в целом приводит к выраженным изменениям в тканевой структуре, препятствуя нормальной имплантации и плацентации, формируя патологический ответ на беременность, а также вызывая нарушения пролиферации и нормальной циклической трансформации эндометрия [3, 4].

Актуальность проблемы бесплодия маточного происхождения определяется тем, что в настоящее время недостаточно четко определены основные критерии диагностики состояния здоровья у женщин с бесплодием маточного происхождения и в программе вспомогательных репродуктивных технологий и их лечения. В связи с этим существует ряд вопросов, затрагивающих своевременность, объем и точность проводимой диагностики и лечения патологических состояний эндометрия, решение которых будет способствовать персонифицированному подходу к каждой женщине с бесплодием маточного происхождения, вступающей в программу вспомогательных репродуктивных технологий.

Цель исследования: установить особенности состояния здоровья у женщин с бесплодием маточного происхождения по данным ретроспективного исследования.

Материал и методы исследования. Проведено исследование 558 медицинских карт стационарного пациента РНПЦ «Мать и дитя» (форма 003/-07) женщин, имеющих бесплодие маточного происхождения (группа 1), и 49 фертильных женщин (группа 2 – сравнения) за 2016–2018 года. Женщины группы 1 состояли на учете по бесплодию в отделениях планирования семьи и вспомогательных репродуктивных технологий РНПЦ «Мать и дитя».

Был проведен анализ анамнестических, антропометрических данных женщин (длительность бесплодия, паритет, рост, вес, менархе, наличие соматических и гинекологических заболеваний, применение инструментальных методов диагностики и оперативных методов лечения бесплодия), клинико-лабораторного обследования у женщин, с бесплодием маточного происхождения. Была оценена эффективность проведенного лечения у женщин с бесплодием маточного происхождения по результатам наступления беременности в естественном цикле и с применением экстракорпорального оплодотворения.

Статистическую обработку материала выполнили с использованием статистической программы «Statistica 10.0», база данных составлена в среде Excel пакета Microsoft Office 2007. Определяли долю (%), медиану (Me) и интерквартильный размах (Q_{25}–Q_{75}). Для сравнения независимых выборок с количественными показателями использовали непараметрический критерий Манна-Уитни (U). Для сравнения качественных показателей (долей) в группах использовали критерий χ^2

с поправкой Йетса на непрерывность. Статистически значимыми принимали различия при $p<0,05$.

Результаты исследования и обсуждение. По результатам проведенного анализа установлено: в группе с маточным фактором бесплодия средний возраст женщин составил 32,6±4,65года, в группе сравнения – 32,1±5,12 лет. Первичное бесплодие в группе 1 диагностировано у 58,4% (326) женщин, вторичное – у 41,6% (232) женщин. Средняя продолжительность бесплодия в группе 1 составила 4,6±3,45 лет. Средний рост женщин в группе 1 составил 166,5±5,93 см, в группе 2 – 166,0±5,3 см, средняя масса тела у женщин в группе 1 – 64,5±13,21кг, в группе 2 – 59,8±7,40. Средний коэффициент индекса массы тела (ИМТ) в группе 1 – 23,7±4,61, в группе 2 – 21,7±2,4. Средний возраст начала менструальной функции в группе 1 составил 13,2±1,38 лет, в группе 2 – 13,7±2,7 лет, средний возраст начала половой жизни в группе 1 составил 18,9±3,24лет, в группе 2 – 18,1±2,35 лет. Антропометрические показатели женщин исследуемых групп представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Антропометрические показатели женщин исследуемых групп

Показатели	Группа 1, n=558	Группа 2, n=49
Возраст, лет	32,6±4,65	32,1±5,12
Рост, см	166,5±5,93	166,0±5,3
Менархе, лет	13,2±1,38	13,7±2,7
Начало половой жизни, лет	18,9±3,24	18,1±2,35
Масса тела, кг	64,5±13,21	59,8±7,4
ИМТ	23,7±4,61	21,7±2,4

Примечание: статистически значимые различия между группами 1 и 2 выявлены не были.

Таблица 2 – Структура гинекологических заболеваний у женщин с групп исследования

Гинекологические заболевания	Группа 1, n=558	Группа 2, n=49	χ^2, p
Хронический сальпингоофорит	332 (62,3%)	2 (4,1%)	χ^2=5,01, p=0,025
Синдром поликистозных яичников	57 (10,2%)	3 (6,1%)	–
Миома матки (в анамнезе)	128 (22,8%)	4 (8,2%)	χ^2=4,94, p=0,026
Заболевания шейки матки	106 (18,9%)	3 (6,1%)	χ^2=4,23, p=0,039
Эндометриоз	33 (5,8%)	–	–
Инфекции, передающиеся половым путем	141 (25,3%)	4 (8,2%)	χ^2=6,34 p=0,012
Киста яичника	33 (5,8%)	10 (20,4%)	χ^2=12,26, p=0,0005

Примечание: в таблице представлены только статистически значимые различия между группами 1 и 2.

Среди гинекологических заболеваний в анамнезе у женщин групп исследования получены статистически значимые различия соответственно в группе 1 и группе 2: хронический двухсторонний сальпингоофорит – 332 (62,3%) случая и 2 (4,1%) случая (χ^2=5,01, p=0,025), инфекции, передающиеся половым путем, – 141 (25,3%) и 4 (8,2%) соответственно (χ^2=6,34 p=0,012), миома матки – 128 (22,8%) случаев и 5 (10,2%) (χ^2=4,94, p=0,026), киста яичника – 33 (5,8%) случая и 10 (20,4%) (χ^2 =12,26, p=0,0005), заболевания шейки матки – 106 (18,8%) случаев и 3 (6,1%), (χ^2 =4,23, p=0,039).

По данным ретроспективного анализа за 2016–2018 года структура причин женского бесплодия включала в себя: полип эндометрия, гиперплазию эндометрия, синехии в полости матки, субмукозную миому, хронический эндометрит, врожденные аномалии матки. Удельный вес полипов эндометрия составил 34,4%, гиперплазий эндометрия – 18,2%, гипоплазии эндометрия – 15,9%, субмукозной миома матки – 19,2%, синехии полости матки – 3,9%, хронического эндометрита – 4,8%, сочетание двух и трех маточных факторов наблюдалось в 18,8% случаев. Структура причин бесплодия маточного происхождения представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Структура причин бесплодия маточного происхождения

Патология эндометрия	Число случаев, n =558	Удельный вес в группе, %
Субмукозная миома матки	107	19,2
Гиперплазия эндометрия	101	18,2
Полип эндометрия	191	34,2
Гипоплазия эндометрия	89	15,9
Синехии полости матки	22	3,9
Хронический эндометрит	27	4,8
Врожденные аномалии матки	21	3,8
Сочетание патологии матки	106	18,8

Структура, количество случаев и удельный вес случаев соматических заболеваний представлено в таблице 4.

Таблица 4 – Структура, количество случаев и удельный вес соматических заболеваний в группах исследования

Показатели	Группа 1, n=558	Группа 2, n=49	χ^2, p
Болезни органов дыхания	54 (9,5%)	4 (8,1%)	–
Болезни эндокринной системы	89 (15,6%)	2(4,1%)	χ^2=4,09, p=0,043
Болезни сердечно-сосудистой системы	49 (8,7%)	5 (10,2%)	–
Болезни крови и органов кроветворения	125 (22,2%)	3 (6,1%)	χ^2=6,23, p=0,013
Болезни ЖКТ и гепато-билиарной системы	98 (17,6%)	2(4,1%)	χ^2=5,01, p=0,025
Болезни мочевыделительной системы	45 (4,4%)	3(6,1%)	–

Примечание: в таблице представлены только статистически значимые различия между группами 1 и 2.

В группах исследования у женщин с бесплодием маточного происхождения и группе сравнения первое место среди соматических заболеваний занимали болезни крови и органов кроветворения (железодефицитные анемии) – 125 (22,2%) случаев, в группе 2 – 3 (6,1%), выявлены статистически значимые различия (χ^2=6,23, p=0,013), далее второе место и статистически значимые различия выявлены среди заболеваний ЖКТ и гепато-билиарной системы и соответственно составили – 98 (17,6%) женщин в группе 1 и 2(4,1%) – в группе 2 (χ^2=5,01, p=0,025), Также получены статистически значимые различия в группах 1 и 2 среди эндокринных заболеваний – 89 (15,6%) и 2(4,1%) случаев (χ^2=4,09, p=0,043).

По данным ретроспективного анализа выявлено, что в анамнезе у женщин с маточным фактором бесплодия удельный вес хирургических вмешательств на матке (раздельное диагностическое выскабливание, гистерорезектоскопия, консервативная миомэктомия, вакуум-аспирации и медицинские аборты) составил 88% (491 женщина), у 35,5% (198 женщин) было зафиксировано повторные внутриматочные вмешательства.

Удельный вес наступления беременности в естественном цикле и после экстракорпорального оплодотворения у пациенток с бесплодием маточного происхождения составил 37,0%.

В результате анализа клинико-лабораторных показателей (таблица 5) общего и биохимического анализов крови, гемастазиограммы в группах исследования было выявлено, что показатели концентрации фибриногена (U=9674,00; p=0,049), тромбоцитов (U=8746,00; p=0,0025) у женщин с бесплодием маточного происхождения статистически значимо выше, а число лейкоцитов было статистически значимо ниже, чем в группе фертильных женщин (U=9851,00; p=0,047). Повышение некоторых показателей клеточного и плазменного компонентов гемостаза (концентрация фибриногена, тромбоциты) у женщин группы 1 по сравнению с группой 2 может быть связано с назначением гормональных лекарственных средств для лечения бесплодия, а снижение лейкоцитов – с применением антибактериального и противовоспалительного лечения. Статистически значимые различия в группах исследования находились в референсных значениях лаборатории.

Таблица 5 – Показатели клинико-лабораторного обследования в группах исследования

Показатели	Группа 1, n=558	Группа 2, n=49	U, p
ПТВ, с	14,0 (13,2–15,1)	14,4 (13,4–14,7)	–
МНО	1,06 (1,0–1,12)	1,05 (0,984–1,11)	–
Фибриноген, г/л	3,3 (2,6–3,7)	2,9 (2,4–3,2)	U=9674,00, p=0,049
АЧТВ,_с	29,4 (26,8–31,6)	27,4 (25,8–30,0)	–
Тр_Вр, с	15,8 (14,8–16,8)	15,3 (14,7–16,5)	–
Общ белок, г/л	72 (69–76)	71 (69–72,7)	–
АСТ, Ед/л	19,5 (16,0–24,0)	18,1 (15,7–20,0)	–
АЛТ, Ед/л	16,0 (12,0–21,0)	13,9 (11,5–21,0)	–
Глюкоза, моль/л	4,9 (4,5–5,3)	4,96 (4,74–5,43)	–
Общий билирубин, мкмоль/л	10,5 (8,0–13,7)	10,2 (5,2–12,8)	–
Мочевина, моль/л	4,3 (3,6–5,2)	4,0 (3,3–4,9)	–
Эритроциты $\times 10^{12}$/л	4,39 (4,1–4,6)	4,48 (4,1–4,7)	–
Гемоглобин, г/л	130 (122–132)	132 (127–137)	–
Гематокрит, %	38,3 (35,9–40,1)	37,7 (35,6–39,5)	–
Тромбоциты, $\times 10^{9}$/л	237 (198–276)	214 (185–243)	U=8746,00, p=0,0025
Лейкоциты, $\times 10^{9}$/л	5,5 (4,8–6,3)	6,3 (5,21–7,7)	U=9851,00, p=0,047
СОЭ, мм/час	8 (5–13)	7 (6–12)	–
MCV, мкм^3	86,7 (83,1–90,0)	87,2 (85,7–90,4)	–

Примечание: в таблице представлены только статистически значимые различия между группами 1 и 2.

Заключение. По данным ретроспективного анализа женщины с бесплодием маточного происхождения имеют высокий удельный вес гинекологических и соматических заболеваний. Выявлено, что женщины с бесплодием маточного происхождения чаще страдают заболеваниями крови и органов кроветворения (χ^2=6,23, p=0,013) и болезнями желудочно-кишечного тракта и гепато-билиарной системы (χ^2=5,01, p=0,025).

Гинекологический анамнез пациенток бесплодием маточного происхождения чаще, чем у фертильных женщин, отягощен инфекциями, передающимися половым путем (χ^2=6,34 p=0,012), воспалительными заболеваниями органов малого таза (хронический сальпингоофорит) (χ^2=5,01, p=0,025) и числом оперативных вмешательств на органах малого таза (χ=204,33, p<0,05).

Литература

1. Zhou, Z. Epidemiology of infertility in China: a population based study // BJOG. – 2018. – Vol. 125 (4). – P. 432–41.

2. Inhorn, M.C., Patrizio, P. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century // Hum. Reprod. – 2015 – Vol. 21 (4). – P. 411–426.

3. The nature of aneuploidy with increasing age of the female partner: a review of 15,169 consecutive trophectoderm biopsies evaluated with comprehensive chromosomal screening / J.M. Franasiak [et al.] // Fertil. Steril. – 2014. – Vol. 101 (3). – P. 656–663.

4. Conventional and modern markers of endometrial receptivity: a systematic review and meta-analysis / L. Craciunas, I. Gallos, J. Chu, T. Bourne, S. Quenby, J.J. Brosens, A. Coomarasamy // Hum Repro Update. – 2019. – Vol. 25(2). – P.: 202–223. – doi: 10.1093/humupd/dmy044. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

FEATURES OF THE STATE OF HEALTH IN WOMEN WITH INFERTILITY OF UTERINE ORIGIN

Vasiliev S., Vashchylina T., Kurlovich I., Viktor S., Sergey M., Grakovich L., Manukyan A.

State institution «Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child», Minsk, Belarus

Women with infertility of uterine origin have a high proportion of diseases of the blood and hematopoietic organs and diseases of the gastrointestinal tract and hepatobiliary system. Gynecological anamnesis of patients with infertility of uterine origin is more common than in fertile women, burdened with sexually transmitted infections, inflammatory diseases of the pelvic organs and have a high proportion of surgical interventions on the pelvic organs.

Keywords: infertility, uterine factor, endometrium.

Поступила 14.10.2022

УДК 614.2:[616-055.26+616-053.2]-082(476)

РОЛЬ ГОСУДАРСТВЕННОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР «МАТЬ И ДИТЯ» В ОРГАНИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ МАТЕРЯМ И ДЕТЯМ

Васильев С.А.[1], Лазарь Д.Н.[2], Бурдь Т.Н.[2], Недень Л.Ч.[2], Глушанина Е.В.[2]

[1] Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» Министерства здравоохранения Республики Беларусь,
[2] Министерство здравоохранения Республики Беларусь,
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. В статье изложена информация об организации акушерско-гинекологической и перинатальной помощи в Республике Беларусь и вкладе в работу службы охраны материнства и детства государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя».

Ключевые слова: перинатальная помощь, служба охраны материнства и детства, здоровье матери и ребенка.

Основой для укрепления здоровья нации, трудового потенциала и будущего страны является забота о здоровье матери и ребенка. Поэтому деятельность государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» (далее – РНПЦ «Мать и дитя») направлена на: обеспечение доступности высокоспециализированной медицинской помощи женщинам и детям, высокого качества медицинской помощи; выполнение показателей деятельности, включенных в модель конечных результатов; расширение спектра медицинских услуг (внедрение высокотехнологичных методов диагностики и лечения); укрепление материально-технической базы; оказание медико-генетической помощи населению Республики Беларусь; проведение научных исследований, направленных на разработку и внедрение в практику новых способов профилактики, диагностики, лечения, организационных мероприятий по снижению материнской, перинатальной, младенческой и детской смертности, заболеваемости женщин и детского населения; организационно-методическое обеспечение деятельности организаций здравоохранения по реализации медико-социальных программ в области охраны материнства, детства и медицинской генетики; подготовку кадров высшей научной квалификации по акушерству и гинекологии, педиатрии, медицинской генетике.

РНПЦ «Мать и дитя» включает научный отдел и клинический отдел. В состав научного отдела входят 6 лабораторий по проблемам акушерства, гинекологии, педиатрии и медицинской генетики. В состав клинического отдела входит стационар на 523 койки (7 акушерско-гинекологических отделений, 4 отделения новорожденных и детей первого года жизни, 2 реанимационных отделения (для новорожденных и акушерско-гинекологических больных) и консультативно-поликлиническое отделение (16 кабинетов специализированной помощи, кабинеты службы медико-генетического консультирования, планирования семьи, отделение вспомогательных репродуктивных технологий).

В РНПЦ «Мать и дитя» по состоянию на 01.01.2022 г. работает 1205 работников, в том числе – 271 врача-специалиста, 2 провизора, 511 специалистов со средним медицинским образованием, 1 фармацевт, 52 работников научного отдела и 368 работников других профессий.

Проблемы здоровья женщин и детей сохраняют свою актуальность. Современное развитие и внедрение медицинских технологий требует постоянного совершенствования. Вызывает беспокойство наметившаяся тенденция к снижению рождаемости в стране. В последние годы в республике регистрируется снижение общей рождаемости с 9,9‰ в 2018 году до 8,1‰ в 2021 году. В условиях низкой рождаемости, при снижении количества женщин репродуктивного возраста, наиболее важным становится сохранение каждой беременности и каждого ребенка. В республике на начало 2022 года проживает 1 851 881 ребенок, на учет взято 75 466 детей в возрасте до 1 года (на 5 613 меньше, чем в 2020 г.). Показатели заболеваемости детей с 2009 года оставались стабильными. В 2021 году общая заболеваемость детей в возрасте 0–7 лет году составила 2095,6 на 1000 детей соответствующего возраста, первичная заболеваемость – до 1771,7 на 1000 детей соответствующего возраста. Первичная детская инвалидность в 2021 г. составила 24,5 на 10 000 детей в возрасте 0–17 лет (2009 г. – 15,92). В 2021 году впервые признаны инвалидами 4503 ребенка (2020 г. – 4142, 2019 г. – 4041). Выживаемость детей, родившихся с массой тела 500–999 г, на первом году жизни (на 100 живорожденных) в 2021 году – 73,4%.

По оперативным данным, в 2021 году в Республике Беларусь произошло 77 314 родов (2019 – 87 023, 2020 – 82 338). Их них большая часть происходит на 2 (38,8%) и 3 (46%) технологических уровнях оказания акушерско-гинекологической и перинатальной помощи. Женщины с наиболее тяжелыми соматическими заболеваниями и риском осложнений беременности и родов поступают для родоразрешения в РНПЦ «Мать и дитя» – 4 технологический уровень.

По показателю младенческой смертности Республика Беларусь опережает все страны СНГ и многие развитые страны мира, включая Великобританию, Данию, Литву, Польшу, США. В рейтинге стран мира по условиям жизни для детей Республика Беларусь занимает 40-е место из 180 стран (Россия – на 41-й позиции).

Показатель младенческой смертности в 2020 году составил 2,6 на 1 тыс. родившихся живыми (в 2021 году – 2,9) с учетом младенцев, родившихся с экстремально низкой массой тела. Показатель младенческой смертности в Республике Беларусь за 9 месяцев 2022 г. снизился до уровня 2,1‰. Уровень младенческой смертности в республике соответствует среднему уровню стран Евросоюза. Этот показатель относится к числу ведущих индикаторов уровня жизни, а также качества работы системы здравоохранения.

Детская смертность в 2021 г. составила 28,8 на 100 000 детского населения в возрасте 0–17 лет. За 6 месяцев 2022 г. показатель детской смертности 0–17 лет снизился до уровня 20,7 на 100 000 детского населения в возрасте 0–17 лет (6 месяцев 2021 г. – 26,4).

Один из приказов, регламентирующий работу службы, – о разноуровневой системе акушерско-гинекологической и перинатальной помощи, которая функционирует в республике с 1994 года. Отработана логистика движения пациентов в границах республики. Работу системы обеспечивают: на 3 уровне – 17 центров, на 2 уровне – 27 центров. РНПЦ «Мать и дитя» – 4 технологический уровень, куда госпитализируются как дети, так и женщины с самой сложной патологией.

В республике сформирована четырехуровневая система оказания перинатальной помощи, которая строится на принципе равной доступности специализированной медицинской помощи с позиций ее обоснованности и эффективности. Сохранение жизни и здоровья матери и ребенка, оказание доступной, специализированной и высокотехнолочной помощи – одно из приоритетных направлений здравоохранения Республики Беларусь. Организовано и обеспечено оказание специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи в учреждениях 3–4-го уровня и первичной медицинской помощи в учреждениях 1–4-го уровня.

РНПЦ «Мать и дитя» работает в кооперации с другими центрами республики, что обеспечивает качество медицинской помощи матерям и детям.

Здоровая и крепкая семья – это основная составляющая демографической политики государства. РНПЦ «Мать и дитя» активно участвует в реализации задач Государственной программы «Здоровье народа и демографическая безопасность Республики Беларусь» на 2021–2025 годы. Центром реализуются мероприятия национальных демографических интересов, основных медицинских направлений государственной политики в области здоровья матери и ребенка, а также по достижению высокой степени готовности оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи. Положения программы затрагивают практически каждую семью и каждого гражданина нашей страны. Ее цель – создание условий для улучшения здоровья населения с охватом всех этапов жизни, повышения качества и доступности услуг системы здравоохранения.

РНПЦ «Мать и дитя» является головной организацией-исполнителем научной подпрограммы «Здоровье матери и ребенка». Целью подпрограммы является обеспечение разработки и внедрения новых высокоэффективных методов медицинской помощи, направленных на сохранение и укрепление здоровья женщин и детей, что будет способствовать стабилизации показателей перинатальной и младенческой смертности, снижению количества осложнений во время беременности, родов и послеродового периода, детской заболеваемости и инвалидности, своевременной диагностике наследственных и врожденных заболеваний.

Предлагаемые для решения задачи подпрограммы напрямую связаны с решением актуальных социально-экономических задач страны и согласовываются в полной мере с приоритетными направлениями научной, научно-технической и инновационной деятельности.

В рамках научных исследований РНПЦ «Мать и дитя» осуществляет разработку новых технологий по совершенствованию оказания специализированной медицинской помощи, основанной на современных достижениях медицинской науки и техники и имеющих высокую диагностическую и лечебную эффективность.

Наиболее значимые результаты научной, научно-технической и инновационной деятельности и данные по освоению результатов завершенных работ в 2016–2021 гг.:

– разработаны, утверждены в Министерстве здравоохранения Республики Беларусь и внедрены в практическое здравоохранение 41 инструкция по применению новых методов медицинской помощи: в области акушерства и гинекологии – 12; в области педиатрии и неонатологии – 10; в области медицинской генетики – 19;

– разработаны, утверждены в Министерстве здравоохранения Республики Беларусь и внедрены в практическое здравоохранение 10 клинических протоколов: в области акушерства и гинекологии – 5; в области педиатрии и неонатологии – 4; в области медицинской генетики – 1;

– всего по результатам выполняемых в Центре НИОК(Т)Р получено 294 акта о внедрении, в том числе 290 актов о внедрении в практическую деятельность учреждений здравоохранения, 4 акта о внедрении в учебный процесс учреждений образования.

В 2022 году с участием сотрудников РНПЦ «Мать и дитя» разработаны и утверждены 4 клинических протокола, еще 1 находится на стадии согласования:

– клинический протокол «Оказание медицинской помощи женщинам с послеродовыми кровотечениями в стационарных условиях»;

– клинический протокол «Диагностика наследственных тромбофилий и медицинская профилактика венозных тромбоэмболических осложнений у женщин во время беременности, родов, в послеродовом периоде и у их детей»;

– клинический протокол «Оказание медицинской помощи женщинам с приращением плаценты»;

– клинический протокол «Оказание медицинской помощи в неонатологии».

В республике внедрены и используются различные высокотехнологичные методы и эффективные технологии в перинатологии. Приоритетными являются: малоинвазивная хирургия, фетальная медицина, клеточные технологии, интенсивная неонатология.

Фетальная микроинвазивная хирургия включает фетоскопическую коррекцию антенатальной патологии плода, кордоцентез с внутриутробной трансфузией и иные вмешательства у плода. Кордоцентез позволяет купировать тяжелую степень анемии плода при гемолитической болезни, тем самым продлить сроки вынашивания беременности и улучшить состояние новорожденных.

Фетоскопическая коррекция внутриутробной патологии при многоплодной беременности (при монохориальной двойне) позволяет увеличить шансы рождения 2 здоровых детей из двойни до 70% случаев, и одного из двух детей – до 84%.

Число беременных женщин с приращением (врастанием) плаценты с каждым годом возрастает, что связано с ростом удельного веса родоразрешения путем операции кесарева сечения. Разработка и внедрение кровесберегающих технологий при родоразрешении женщин с врастанием плаценты позволяют снизить репродуктивные потери, кроме того, они направлены на сохранение репродуктивной функции. Совместная работа специалистов РНПЦ «Мать и дитя», РНПЦ «Кардиология» и Минского научно-практического центра хирургии, трансплантологии и гематологии и использование рентгенэндоваскулярных технологий (эмболизация маточных артерий, баллонная окклюзия подвздошных артерий, брюшной аорты) позволили достигнуть минимизации кровотечения у пациентов с врастанием плаценты в 1,87 раза.

В РНПЦ «Мать и дитя» внедрены высокотехнологичные методы лечения в гинекологии: при бесплодии, при невынашивании беременности, при аномалиях развития, при патологии тазового дна.

За 20 лет в стране с помощью экстракорпорального оплодотворения (далее – ЭКО) родилось больше 10 тысяч детей. Использование вспомогательных репродуктивных технологий (далее – ВРТ) – небольшой, но реальный резерв увеличения рождаемости. В стране достаточно учреждений, проводящих вспомогательные репродуктивные технологии. Проблемами является высокая стоимость ЭКО и отсутствие 100% гарантии наступления беременности из-за состояния здоровья и индивидуальных особенностей пациентки.

В современном обществе проблема бесплодия является наиболее актуальной. Удельный вес бесплодия в нашей стране составляет 14%. Есть прямая связь с возрастом, гинекологическим анамнезом и состоянием репродуктивного здоровья женщин и мужчин. Число женщин в Республике Беларусь, страдающих бесплодием, увеличилось с уровня 456,5 на 100 000 женского населения репродуктивного возраста в 2009 г. до 665,5 на 100 000 женского населения репродуктивного возраста в 2021 г. Распространенность мужского бесплодия и заболеваемость по данным обращаемости за медицинской помощью также увеличилась.

Применяются современные ВРТ (ЭКО в различных модификациях и использование криоконсервации и хранения спермы и эмбрионов, интраплазматических инъекций сперматозоидов в яйцеклетку) при тяжелых комбинированных формах бесплодия в случаях невозможности естественного зачатия. Эффективность применения ВРТ оценивается по факту наступления беременности и зависит от многих факторов.

Методы ВРТ применяются в трех государственных учреждениях здравоохранения (РНПЦ «Мать и дитя»; «Гомельский областной диагностический медико-генетический центр с консультацией «Брак и семья»; «Городской клинический родильный дом №2» г. Минска) и пяти медицинских центрах, имеющих лицензию на осуществление ВРТ.

Для расширения доступности ЭКО принимается предоставление бесплатно одной попытки в соответствии со следующими информативными документами: Указ Президента Республики Беларусь от 18.05.2020 №171, постановление Совета Министров Республики Беларусь от 17.08.2020 № 483 «Положение о порядке и условиях бесплатного предоставления одной попытки экстракорпорального оплодотворения», приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 03.05.2021 № 489 «Об организации выполнения попытки экстракорпорального оплодотворения предоставляемой бесплатно».

В 2021 году бесплатная попытка ЭКО в государственных организациях здравоохранения выполнена 885 супружеским парам, за 1 полугодие 2022 года – 1002 супружеским парам. Эффективность применения бесплатной одной попытки ЭКО в государственных организациях здравоохранения в 2021 году составила 32,4%, за 1 полугодие 2022 года – 33,5%.

В РНПЦ «Мать и дитя» используются инновационные технологии в неонатологии и педиатрии.

В обязательном порядке используется технология ранней сурфактантной терапии в родильном зале.

Внедрены методики минимизации осложнений и формирования благополучных исходов для новорожденных. К ним можно отнести раннюю нейрохирургическую коррекцию расширений желудочковой системы, для которой отработаны алгоритмы ведения детей, клинические, диагностические и нейрохирургические аспекты. Разработан метод лечения болезней нервной системы у недоношенных детей, основанный на применении мезенхимальных стромальных клеток пуповинно-плацентарного происхождения. Результат: уменьшение количества случаев тяжелых психоневрологических нарушений, приводящих к инвалидности, у недоношенных детей.

Во всех учреждениях здравоохранения, где находятся недоношенных дети, проводится диагностика и лечение ретинопатии.

Своевременное выявление и верификация заболевания позволяет также улучшить исходы тяжелой патологии. Для этого в республике используются современное оборудование.

В РНПЦ «Мать и дитя» второй год функционирует отделение наследственных нервно-мышечных заболеваний, на базе которого создан Республиканский центр по наследственным нервно-мышечным заболеваниям для пациентов в возрасте до 18 лет. В задачи входит аналитическая работа и оценка эпидемиологии наследственных нервно-мышечных заболеваний. С 2018 год появились препараты для таргетной терапии. Одной из основных задач отделения в связи с этим явилась консультации детей и отбор для назначения такой терапии. Создан республиканский регистр по наследственным нервно-мышечным заболеваниям у детей, данные постоянно актуализируются.

Организовано сотрудничество в международных программах, Республика Беларусь участвует в глобальной программе AVXS-101, по доступу к лекарственному препарату Золгенсма для лечения спинальной мышечной атрофии. Освоена высокотехнологичная терапия генным вирус-векторным препаратом Золгенсма. Выполнено введение 4 детям, отработана логистика оказания медицинской помощи пациентам со спинальной мышечной атрофией и разработан клинический протокол по диагностике и лечению спинальной мышечной атрофии у детей.

В настоящее время специалистами отделения разрабатывается методика диагностики и лечения миодистрофии совместно с коллегами Российской Федерации.

В 2022 году начал работу клинический отдел анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии для новорожденных детей. Вся деятельность отдела направлена на оказание высокотехнологичной медицинской помощи новорожденным на самом современном уровне. Клинический отдел анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии для новорожденных детей состоит из 4-х отделений:

1. Отделение анестезиологии и реанимации (с палатами для новорожденных детей). В настоящее время налажен непрерывный комбинированный нейромониторинг пациентов с тяжелым повреждением ЦНС, который включающий контроль электрической активности головного мозга с видеофиксацией (aEEG), церебральной оксигенации (NIRS), допплерометрия сосудов головного мозга. Проведен успешный сеанс терапевтической гипотермии (температура тела 33,5 °С) у пациента с высоким риском развития тяжелого гипоксически-ишемического поражения ЦНС.

2. Учебно-тренировочный центр для проведения обучающих курсов (тренингов). В задачи отдела входит обучение врачей-специалистов вопросам анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии новорожденных детей, что, безусловно, повысит общий уровень оказания медицинской помощи в республике.

3. Отделение банка грудного молока («банк грудного молока»), где проводится организация сбора, обработки, хранения, выдачи грудного молока для осуществления энтеральной поддержки пациентов. Отделение позволяет в полной мере обеспечить выполнение принципов поддержки и защиты грудного вскармливания на всех уровнях. Так за период функционирования 149 недоношенных детей находились на грудном вскармливании; проведено 129 анализов качественного состава грудного молока.

4. Выездная реанимационно-консультативная бригада для новорожденных детей.

Одно из основных направлений профилактической работы педиатрической службы – формирование у подростков основ здорового репродуктивного поведения, целью которой является улучшение репродуктивного, психического, соматического

здоровья и психологического состояния подростков и молодежи путем повышения информированности, формирования установок на здоровый образ жизни и обеспечения условий для их социализации в обществе. Для достижения этой цели в республике с 2003 года организована работа службы, дружественной подросткам. Функционирует 56 центров, дружественных подросткам (ЦДП), они представлены в областных и районных городах каждого региона страны, включая 9 в городе Минске. Принципы деятельности этих центров: доступность, добровольность, доброжелательность, доверительность и конфиденциальность. За период только первого полугодия 2022 в ЦДП зафиксировано 61092 обращений, проведено – 3233 мероприятий.

Оказание медико-генетической помощи организовано на базе 5 структурных подразделений РНПЦ «Мать и дитя»: отделение медико-генетического консультирования, отделение пренатальной диагностики, клинико-диагностическая генетическая лаборатория, две научные генетические лаборатории.

Медико-генетическое консультирование для уточнения диагноза наследственных и врожденных заболеваний проводится для жителей г. Минска и Минской области, а также для пациентов, направленных из областных медико-генетических центров. Также врачи-генетики осуществляют контроль лечения и динамическое наблюдение пациентов с редкими генетическими заболеваниями.

Врачи акушеры-гинекологи отделения пренатальной диагностики проводят медико-генетические консультации по вопросам прогноза потомства и по результатам пренатальной диагностики.

Важным разделом работы Центра является пренатальная диагностика с целью профилактики рождения детей с врожденными и наследственными заболеваниями, которая включает: скрининг беременных (ультразвуковой и комбинированный), уточняющую УЗ диагностику пороков развития, пренатальные инвазивные процедуры и пренатальную лабораторную диагностику хромосомных синдромов и наследственных заболеваний.

В РНПЦ «Мать и дитя» выполняется широкий спектр лабораторных исследований для диагностики наследственных заболеваний и хромосомных синдромов.

Цитогенетические исследования проводятся для жителей г. Минска и Минской области, а также для пациентов из других регионов в сложных диагностических случаях.

Диагностика наследственных болезней обмена, молекулярно-генетическая диагностика выполняется в Центре для жителей всей республики.

Неонатальным биохимическим скринингом охвачены все новорожденные республики.

Заключение. Основные направления перспективного развития государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» Министерства здравоохранения Республики Беларусь:

– совершенствование специализированной медицинской помощи, в том числе высокотехнологичной, новорожденным детям в момент рождения и первые часы жизни, как резерв снижения младенческой смертности;

– наращивание диагностических технологий;

– развитие медицинских методов предотвращения осложнений беременности и родов;

– предоставление медицинских услуг, основанных на высоких международных стандартах качества;

– обеспечение своевременной эффективной диагностики врожденных и наследственных заболеваний, приводящих к ранней детской смертности и инвалидности;

– совершенствование профилактики отдаленных последствий перинатальной патологии (ретинопатии недоношенных, тугоухости с детства, детского церебрального паралича и др.);

– реализация программ интенсивного выхаживания и ранней реабилитации недоношенных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении;

– минимизация инвазивного мониторинга и лечения;

– совершенствование организации хирургической и анестезиолого-реанимационной помощи беременным, родильницам, роженицам;

– проведение научно-исследовательских работ в области неонатологии, педиатрии, акушерства и гинекологии, медицинской генетики с высокой степенью медицинской и экономической эффективности, принципиально новыми и прогрессивными методами профилактики и диагностики, лечения и реабилитации, востребованными практическим здравоохранением.

THE ROLE OF THE STATE INSTITUTION «REPUBLICAN SCIENTIFIC AND PRACTICAL CENTER «MOTHER AND CHILD» IN THE ORGANIZATION OF MEDICAL CARE FOR MOTHER AND CHILDREN

Vasiliev S.A.[1], Lazar D.N.[2], Burd T.N.[2], Neden L.Ch.[2], Glushanina E.V.[2]

[1] State institution «Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child» of the Ministry of Health of the Republic of Belarus, Minsk, Belarus,
[2] Ministry of Health of the Republic of Belarus

The article provides information on the organization of obstetric-gynecological and perinatal care in the Republic of Belarus and the contribution to the work of the maternal and child health service of the State institution «Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child».

Key words: perinatal care, maternal and child health service, maternal and child health.

Поступила 01.11.2022

УДК 618.14-003.92:618.3

НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТЬ РУБЦА МАТКИ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Ващилина Т.П., Быховцова И.В., Виктор С.А.

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

Резюме. В статье представлен обзор литературы о факторах, способствующих формированию несостоятельности рубца матки у женщин после операции кесарева сечения во время последующей беременности и предикторах успеха родоразрешения через естественные родовые пути женщин с рубцом матки.

Ключевые слова: рубец матки, беременность, несостоятельность послеоперационного рубца, многофакторные нарушений соединительной ткани.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) во всем мире частота кесарева сечения продолжает неуклонно расти. В связи с этим растет удельный вес женщин фертильного возраста с послеоперационным рубцом матки [1].

Рекорд оперативного родоразрешения принадлежит Бразилии – 54%, в Латинской Америке – 39%, в США – 33%, в Европе – 24%, в РФ – 30,3% за 2020 г. [1].

В Республике Беларусь удельный вес кесаревых сечений увеличился с 18,6% в 2004 году до 32,2% в 2021 году (по данным Государственной статистической отчетности). Таким образом, во всем мире возросла проблема ведения беременности и тактика родоразрешения женщин с рубцом матки [1].

Согласно данным мировой статистики, показатели материнских и перинатальных осложнений снижаются, в случае частоты кесарева сечения не превышающий 10–15% от количества родов, а при частоте кесаревых сечений более 15% дальнейшего снижения этих осложнений не происходит [2].

Учитывая, что повторное кесарево сечение повышает риск интраоперационных и послеоперационных осложнений в 1,5 и 2,3 раза соответственно, а в случае увеличения числа кесаревых сечений повышает риск развития осложнений более чем в пять раз, таким образом, родоразрешение женщин с рубцом матки через естественные родовые пути позволит снизить частоту проведения повторного кесарева сечения [3, 4, 5, 6].

При плановом оперативном родоразрешении увеличивается риск тромбоэмболических осложнений в 3,8 раз, разрыва матки по рубцу при последующих беременностях – в 42 раза, абдоминальных болей – в 2 раза [7, 8, 9].

Во время операции кесарева сечения в 2–12% случаев травмируются органы мочевой системы [10].

За счет родов через естественные родовые пути женщин с рубцом матки возможно уменьшить риск возникновения респираторного дистресс-синдрома (РДС) у новорожденных на 15–20% в сравнении с повторным плановым кесаревым сечением [10].

По данным В. И. Краснопольского и соавторов, при проведении повторного кесарева сечения вследствие наличия спаечного процесса и изменения топографо-

анатомических взаимоотношений частота интраоперационных осложнений возрастает в 3–4 раза по сравнению с родами через естественные родовые пути [11].

Согласно данным Болвачева Е. В. (2007), Сухих Г.Т. с соавт. (2011), частота послеродового эндометрита в популяции составляет 3–8%, а при патологических и оперативных родах она достигает 20%, то есть каждая пятая женщина подвержена послеоперационным осложнениям.

Многими авторами отмечена корреляция между ростом числа приращения плаценты в область послеоперационного рубца матки и увеличением количества операций кесарева сечения. Не менее важной проблемой, которая чаще возникает у женщин с оперированной маткой, является риск развития беременности в рубце, а также аномальной плацентации (1,7 на 1000 беременностей для беременности с рубцом после кесарева сечения и 2 на 1000 беременностей для приращения плаценты) [12, 13].

В структуре показаний к кесаревому сечению послеоперационный рубец матки занимает 1-е место и составляет от 35% до 40%. Однако частота разрыва матки по рубцу у беременных женщин при родах через естественные родовые пути составляет 0,6–2,8% и не превышает частоту разрыва матки без рубца (0,7–1,2%). Согласно заключению ВОЗ, 50–70% женщин с рубцом матки после операции кесарева сечения могут быть родоразрешены через естественные родовые пути [14].

Несостоятельный рубец матки – это результат неполноценной регенерации в области разреза, когда вместо мышечной ткани образуются соединительнотканные очаги с недостаточной васкуляризацией, в результате чего теряется способности к эластичности и сокращению, что приводит к высокой вероятности разрыва матки по рубцу во время беременности и родов [14].

Согласно данным мировой литературы, одной из основных причин формирования несостоятельного рубца матки после оперативного родоразрешения беременных женщин являются гнойно-септические осложнения (30–40% женщин, перенесших экстренное кесарево сечение, у 10–15% – плановое кесарево сечение), в то время как развитие данных осложнений у женщин после родов через естественные родовые пути составляет всего 1–3% [15, 16, 17, 18].

По литературным данным, от 24% до 70% женщин с оперированной маткой формируется несостоятельный послеоперационный рубец матки. В связи этим все большую актуальность приобретают вопросы репарации шва на матке, которые во многом определяют ведение последующих беременностей у женщин с оперированной маткой и тактику родоразрешения [19].

Изучение данных литературы, посвященной вопросам родоразрешения беременных женщин с рубцом матки, выявило значительное число предикторов формирования несостоятельности рубца матки:

– избыточный вес и/или ожирение до беременности – индекс массы тела (ИМТ) 25 кг/м^2 и более, каждая дополнительная единица индекса массы тела увеличивает риск формирования несостоятельности рубца матки на 6% [20];

– патологическая прибавка массы тела за беременность [20];

– наличие соматических заболеваний у женщины: прегестационный и гестационный сахарный диабет, железодефицитная анемия (E. Gyokova et al. (2019) выявило корреляционную связь между числом женщин с железодефицитной анемией в анамнезе и толщиной миометрия менее 2,5 мм по данным ультразвукового обследования, что было подтверждено гистологическим исследованием рубца и подтверждением его несостоятельности [21]);

– многофакторные нарушения соединительной ткани [22];

– прерывание беременности или наличие любых внутриматочных вмешательств в течение первого года после абдоминального родоразрешения [20];

– осложненный гинекологический анамнез (выскабливание слизистой матки, перфорация матки, медицинские аборты и др.) [20];

– хронические воспалительные заболевания [20];

– осложненные роды (гипертермия в родах; длительность безводного промежутка 12 и более часов [23];

– межродовый интервал (интервал между операцией кесарева сечения и последующей беременностью), (состоятельный рубец формируется при интервале от 2 до 7 лет, несостоятельный – менее 2 и более 8 лет) [23];

– особенности хирургического вмешательства (методика по Гусакову, двухрядный шов на матке, вид используемого шовного материала (викрил или другой натуральный шовный материал), длительность оперативного вмешательства (более 2 часов), объем кровопотери (более 800–1000 мл) [24, 25, 26].

«Зрелая шейка матки» с оценкой по шкале Бишопа у женщин с рубцом матки в сроке беременности 39 недель и более с большой вероятностью указывает на состоятельность рубца матки и как следствие успешные роды через естественные родовые пути у данной группы женщин [23].

По данным Zhang J. (2010), роды через естественные родовые пути у беременных женщин с рубцом матки возможны у 25–70% от всех родов.

Родоразрешение женщин с рубцом матки через естественные родовые пути является одним из методов снижения частоты кесарева сечения (по данным ACOG 2010г. показатель успеха 60–80%).

Согласно данным проведенных исследований, основными факторами, влияющими на успешный исход родов у женщин с рубцом матки, является возраст женщины до 35 лет и развившаяся спонтанная родовая деятельность. Успех пробных родов у беременных женщин с рубцом матки в возрасте до 35 лет составляет 70,3%, у женщин 35 лет и старше – 45,5%. У женщин с одними самостоятельными родами в анамнезе и затем одним оперативным родоразрешением успех родов через естественные родовые пути составил 78,2%, с двумя родами и более – 58,3% [24].

В случае показаний к кесареву сечению, таких как дистресс плода, неправильное предлежание плода или неэффективность индукции успех родов через естественные родовые пути в последующем составляет 64–75% [24].

Оценка состоятельности рубца матки осуществляется, главным образом, с помощью морфогистологических и функциональных исследований. Морфогистологическую оценку состоятельности послеоперационного рубца матки можно получить только после иссечения рубца. Функциональная оценка состоятельности рубца матки, в отличие от морфологической, субъективна, поскольку данная характеристика зависит от восприятия хирурга (макроскопическое исследование во время операции), врача-специалиста, выполняющего ультразвуковое исследование или магнитно-резонансной томографии.

Скрининговым методом оценки состояния рубца матки во время беременности является ультразвуковое исследование с допплерометрией радиальных артерии нижнего сегмента матки. Выявлены признаки несостоятельности рубца во время беременности по ультразвуковым данным: неравномерная толщина и неоднородность

структуры (гиперэхогенные включения) миометрия нижнего сегмента матки, толщина стенки матки в области рубца менее 2,5–3,0 мм, недостаточная или отсутствие васкуляризации в области рубца [14].

Роды через естественные родовые пути можно считать успешными при индексе резистентности в радиальных артериях нижнего маточного сегмента менее 0,7 [27].

Согласно данным гистологического исследования, несостоятельным считается рубец, в котором замещение мышечной ткани на соединительную состоялось на 50% и более [28].

Ввиду того, что до сих пор нет единого мнения о возможности прогнозирования несостоятельного рубца матки на основании измерения толщины миометрия нижнего маточного сегмента в области послеоперационного рубца, что подтверждают систематические обзоры N. Jastrow и соавт. и N. Kok и соавт., которые показали значительную гетерогенность исследований с большими колебаниями пороговых значений, варьирующее от 1,7 до 3,5 мм, это не позволяет рекомендовать какой-либо из них для клинической практики. Толщина нижнего маточного сегмента в доношенном сроке беременности имеет обратную корреляцию с риском разрыва матки в родах [29, 30].

Дискуссия о значимости измерения толщины нижнего маточного сегмента в области послеоперационного рубца матки в доношенном сроке беременности и его роли в прогнозировании риска разрыва матки по рубцу [31, 32].

Выводы:

1. Разрешающая способность современных методов исследования позволяет с высокой точностью оценить структурные особенности послеоперационного рубца матки, однако до сих пор нет объективных критериев взаимосвязи степени выраженности структурных изменений и функционального состояния рубца матки во время беременности и в родах.

2. Показатель толщины нижнего маточного сегмента в доношенном сроке беременности имеет вспомогательный характер в оценке прогноза разрыва матки в родах (отсутствует рекомендованное порогового значения) и не может служить критерием выбора метода родоразрешения у женщин с рубцом матки.

3. Известные на сегодня факторы риска и критерии оценки состояния рубца матки у беременных женщин, обладающих достаточной прогностической значимостью в отношении исхода родоразрешения, не позволяют достичь значимого снижения повторного абдоминального родоразрешения, ввиду чего необходим дальнейший поиск предикторов формирования несостоятельного рубца матки.

4. Несмотря на пересмотр многих относительных показаний для повторного оперативного родоразрешения беременных женщин с рубцом матки, все же остаются нерешенными вопросы определения объективных факторов риска, а также диагностических критериев формирования несостоятельности рубца матки у женщин в доношенном сроке беременности, и дальнейшее прогнозирование исхода родов у данной группы пациентов.

5. Родоразрешение женщин с рубцом матки через естественные родовые пути – способ снижения частоты оперативного родоразрешения.

Литература

1. World Health Organization Human Reproduction Programme, 10 April 2015.WHO Statement on caesarean section rates. Reprod. Health Matters. – 2015. – 23(45): 149–50.

2. Obstetrical outcome in post caesarean pregnancy. Anitha Aldur Manjappa1, Soundara Raghavan Subrahmanian2. – 2018.

3. Залесный, А.В. Комплексная оценка состояния рубца на матке после кесарева сечения // Журнал акушерства и женских болезней. – 2010. – LIX: 5: 118–125.

4. Naji, O., Wynants, L., Smith, A., Abdallah, Y., Stalder, C., Sayasneh, A., McIndoe, A., Ghaem-Maghami, S., Van Huffel, S., Van Calster, B., Timmerman, D., Bourne, T. Predicting successful vaginal birth after Caesarean section using a model based on Caesarean scar features examined by transvaginal sonography. Ultrasound Obstet Gynecol. – 2013. – 41: 6: 672–678.

5. Краснопольский, В.И., Логутова, Л.С., Буянова, С.Н. Несостоятельный рубец на матке после кесарева сечения: причины формирования и лечебная тактика // Акушерство и гинекология. – 2013. – 12: 28–33.

6. Balachandran, L., Vaswani, P.R., Mogotlane, R. Pregnancy outcome in women with previous one cesarean section // J Clin Diagn Res. – 2014. – 8(2):99-102. – doi:10.7860/JCDR/2014/7774.4019

7. Grantz, K.L., Gonzalez-Quintero, V., Troendle, J., Reddy, U.M., Hinkle, S.N., Kominiarek, M.A., et al. Labor patterns in women attempting vaginal birth after cesarean with normal neonatal outcomes // Am J Obstet Gynecol. – 2015. – 213(2):226. e1-6.

8. Clinical management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. ACOG practice bulletin. – Number 184. – November 2017.

9. Birth After Previous Caesarean Birth RCOG Green-top Guideline. – No. 45. – October 2015.

10. Vesicouterine fistulas are rare complications of cesarean section Prof. S.N. Buyanova, M.D.; N.V. Yudina, Cand. Med. Sci.; R.A. Barto. – 2018.

11. Краснопольский, В.И., Буянова, С.Н., Щукина, Н.А., Логутова, Л.С. Несостоятельность шва (рубца) на матке после КС: проблемы и решения (редакционная статья) // Рос. вестник акушера-гинеколога. – 2015. – 3: 4–8.

12. Committee opinion no. 529: placenta accreta. Obstetrics & Gynecology. – 2012.

13. Panaitescu, A.M., Ciobanu, A.M., Gică, N., Peltecu, G., Botezatu, R. Diagnosis and Management of Cesarean Scar Pregnancy and Placenta Accreta Spectrum: Case Series and Review of the Literature // J Ultrasound Med. – 2021 Sep. – 40(9):1975–1986. – doi: 10.1002/jum.15574. Epub 2020 Dec 4. PMID: 33274770.

14. Методическое пособие. Ведение беременности и родов у женин с оперированной маткой (рубец на матке). Составители: профессор Трубникова Л.И., доцент Таджиева В.Д. / Под редакцией проф. Л.И. Трубниковой. – Ульяновск, 2012.

15. Акушерский исход после кесарева сечения / А. А. Манджаппа, С. Р. Субрахманиан. // International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology Manjappa A.A. et al. Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol. – 2018 Nov. – 7(11):4561–4568.

16. Gyokova, E., Popov, Y., Ivanova-Yoncheva, Y., Georgiev, A., Dimitrova, M., Betova, T. et al. Clinical-morphological evaluation of the quality of the uterine scar tissue after caesarean section // J. IMAB. – 2019. – 25(1): 2433–7.

17. Duff, P. Infections in pregnancy / Ling, FW, Duff, P. eds. // Obstetrics and Gynecology. Principles for Practice. 1st ed. – New York, NY: McGraw-Hill; 2001. – P. 125–127.

18. Jamie, W., Duff, P. Preventing infections during elective C/S and abdominal hysterectomy. Contemp // Obstet. Gynecol. – 2003. – Vol. 48. – P. 60–69.

19. Betrán, A.P., Ye, J., Moller, A.B., Zhang, J., Gülmezoglu, A.M., Torloni, M.R.. The Increasing Trend in Caesarean Section Rates: Global, Regional and National Estimates: 1990–2014. // PLoS One. – 2016. – 11(2):0148343.

20. Antila-Långsjö, R.M., Mäenpää, J.U., Huhtala, H.S., Tomás, E.I., Staff, S.M. Cesarean scar defect: a prospective study on risk factors // Am J Obstet Gynecol. – 2018. –;219(5):458.e1-458.e8. – doi:10.1016/j.ajog.2018.09.004.

21. Петрова, Л.Е. Опыт работы по ведению беременности и родов с рубцом на матке в родильном доме №16 Санкт Петербурга (с 1997 по 2006 год) // Журнал акушерства и женских болезней. – 2010. – LIX: 3: 33–43.

22. Clinico-morphological and molecular-genetic characteristic of the miometrium with failure of the uterine scar after the Cesarean section at women with undifferentiated forms of connective tissue dysplasia. T. A. Demura, E. A. Kogan, A. E. Donnikov, N. E. Kan, M. I. Kesova, A. I. Martynov, O. V. Bolotova, G. T. Sukhikh. – 2012 May-Jun. – 74(3):18–21.

23. Factors associated with successful vaginal birth after a cesarean section: a systematic review and meta-analysis / Yanxin Wu, Yachana Kataria, Zilian Wang, Wai-Kit Ming and Christina Ellervik. – 2019.

24. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. Uterine scar rupture – Prediction, prevention, diagnosis, and management. – Volume 59. – August 2019. – P. 115–131.

25. Диагностика состояния рубца на матке у беременных, перенесших кесарево сечение / А.В. Горбачева [и др.] //Акушерство и гинекология. – 2008. – № 1. – С. 40–44.
26. Ткаченко, Р.А., Каминский, В.В. Современная профилактика, диагностика и лечение послеоперационных инфекций в акушерстве и гинекологии. – 2014.
27. On delivery in pregnant women with a uterine scar Prof. S.V. Barinov, MD; A.V. Bindyuk, Postgraduate Student1; V.V. Ralko, Cand. Med. Sci. ; O.A. Grebenyuk, Cand. Med. Sci.1; I.M. Ilyinykh1. – 2015.
28. Курцер, М.А., Бреслав, И.Ю., Барыкина, О.П., Скрябин, Н.В., Нигматуллина, Э.Р.Расползание рубца на матке после кесарева сечения // Акушерство и гинекология. – 2022. – В. 2. – С. 59–64.
29. Kok, N., Wiersma, I.C., Opmeer, B.C. et al. Sonographic measurement of lower uterine segment thickness to predict uterine rupture during a trial of labor in women with previous Cesarean section: a meta-analysis // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2013. – 42 (2): 132–9.
30. Jastrow, N., Vikhareva, O. et al. Can third-trimester assessment of uterine scar in women with prior Cesarean section predict uterine rupture // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2016. – 47: 410–14.
31. Пучкова, Н.В. Несостоятельный рубец на матке после кесарева сечения: диагностика, тактика ведения, репродуктивный прогноз. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2014.
32. Буянова, С.Н., Пучкова, Н.В. Несостоятельный рубец на матке после кесарева сечения: диагностика, тактика ведения, репродуктивный прогноз // Рос. вестник акушера-гинеколога. – 2011. – 4: 36–8.

UTERINE SCAR FAILURE IN PREGNANT WOMEN (LITERATURE REVIEW)

Vashchylina T.P., Bykhovtsova I.V., Viktor S.A.

State institution «Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child», Minsk, Belarus

The article presents a review of the literature on the factors contributing to the formation of uterine scar failure in women after caesarean section during a subsequent pregnancy and predictors of the success of vaginal delivery in women with uterine scar.

Keywords: uterine scar, pregnancy, postoperative scar failure, multifactorial connective tissue disorders.

Поступила 14.10.2022

УДК 616-089.888.11-036.8

ПРЕДИКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

Ващилина Т.П., Семенчук В.Л., Виктор С.А., Дусь И.Л., Крупа С.Г.

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

Резюме: Проведен анализ анамнестических данных, данных клинико-лабораторного и инструментального обследования и исходов у 484 женщин в программе экстракорпорального оплодотворения. Установлены негативные

предикторы исходов программ ЭКО: возраст женщины, низкий уровень антимюллерова гормона, бесплодие маточного происхождения, снижение уровня гемоглобина, наличие хронического сальпингоофорита с гидросальпинксом и заболевания желудочно-кишечного тракта, наличие хирургических вмешательств на органах малого таза. Позитивными предикторами эффективности экстракорпорального оплодотворения являются наличие у женщины первичного бесплодия, эндометриоз-ассоциированного, мужского фактора бесплодия и высшего образования.

Ключевые слова: бесплодие, экстракорпоральное оплодотворение, неудачи программы ЭКО.

Введение. Экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) является одним из методов вспомогательных репродуктивных технологий, позволяющий преодолеть бесплодие супружеской пары. Эффективность применения экстракорпорального оплодотворения по данным РНПЦ «Мать и дитя» составила в 2018 году – 40,4%, 2019 году – 41,1%, 2020 году – 38,9%. Причины неудач в программе экстракорпорального оплодотворения разнообразны и в основном связаны с различными материнскими факторами, такими как аномалии матки, гормональные или метаболические нарушения, инфекции, иммунологические факторы, тромбофилии, возраст женщины [1]. Также необходимо отметить влияние выраженного мужского фактора и его влияние на генетическое и морфологическое состояние эмбриона [2]. Влияние совокупности факторов на все этапы программы ЭКО требует углубленного изучения, с целью определения предикторов эффективности применения вспомогательных репродуктивных технологий.

Цель исследования: установить предикторы эффективности экстракорпорального оплодотворения

Материал и методы исследования. Проведен анализ анамнестических данных (длительность бесплодия, рост, вес, менархе, наличие соматических заболеваний, гинекологических заболеваний, применение оперативных методов лечения, число программ ЭКО у каждой женщины), данных клинико-лабораторного и инструментального обследования у 484 женщин в программе экстракорпорального оплодотворения. Женщины были разделены на две группы: группа НБ (210 женщин) – беременность в программе ЭКО не наступила, группа Б (274 женщины) – программа ЭКО закончилась беременностью.

Статистическую обработку материала выполнили с использованием статистической программы «STATISTICA 10.0», база данных составлена в среде Excel пакета MicrosoftOffice 2007. Определяли долю (%), среднее значение и стандартное отклонение ($\mu \pm \sigma$), для сравнения независимых выборок с количественными показателями использовали параметрический t-критерий Стьюдента. Для сравнения качественных показателей (долей) в группах использовали критерий χ^2. Статистически значимыми принимали различия при $p<0,05$.

Результаты исследования и обсуждение. В результате исследования выявлено, что средний возраст женщин в группе Б составил 32,3±4,18 года, в группе НБ – 34,7±5,2 года.

Средний рост женщин в группе Б составил 166,67±6,2см, масса тела – 63,12±11,75 кг, средний возраст начала менструальной функции составил 13,2±1,38лет.

Средний рост женщин в группе НБ составил 165,6±5,75 см, масса тела – 65,7±12,93 кг, средний возраст начала менструальной функции составил 13,55±1,34 лет. Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Антропометрические показатели женщин исследуемых групп (μ±σ)

Показатели	Группа Б, n=274	Группа НБ, n=210	t, p
Возраст, лет	32,3±4,16*	34,7±5,19	p<0,001
Рост, см	166,67±6,2см	165,6±5,75	–
Менархе, лет	13,2±1,38лет	13,6±1,34 лет	–
Масса тела, кг	63,12±11,75	65,7±12,93	–

По данным анализа было установлено, что среди пациенток, прибегающих к ЭКО, больше женщин имеющих высшее образование (χ^2=19,96; p<0,05), которые обладают достаточным объемом знаний о программе экстракорпорального оплодотворения и возможностях репродуктивной медицины. У них нет разного рода предрассудков и предубеждения относительно процедуры ЭКО. Кроме того, наличие высшего образования предполагает более высокий уровень дохода женщины, позволяющий ей понести значительные расходы, связанные с подготовкой и проведением ЭКО.

Таблица 2 – Уровень образования женщин сравниваемых групп (%)

Образование	Группа Б, n=274, %	Группа НБ, n=210	χ^2, p
Высшее	188 (68,6%)	101 (48,1%)	χ^2=19,96; p<0,001
Среднее специальное	73 (26,6%)	90 (42,9%)	χ^2=31,27; p<0,001
Среднее	13 (4,8%)	19 (9%)	χ^2=3,57; p=0,059

Статистически значимые различия по удельному весу факторов бесплодия в группах исследования были получены между маточным, эндометриоз-ассоциированным и мужскими факторами. Данные представлены в таблице 3. Следовательно, вероятность наступления беременности выше у женщин, не имеющих маточный фактор бесплодия и имеющих эндометриоз-зависмый и мужской факторы бесплодия.

Таблица 3 – Удельный вес факторов бесплодия в группах исследования (%)

Факторы бесплодия	Группа Б, n=274,	Группа НБ, n=210,	χ^2, p
Трубно-перитонеальный	52 (18,9%)	43 (20,5%)	χ^2=0,17; p=0,68
Маточный	0 (0%)	5 (2,4%)*	χ^2=6,59; p=0,01
Эндокринный	11 (4%)	13 (6,2%)	χ^2=1,21; p=0,27
Эндометриоз ассоциированный	11(4%)*	2 (0,9%)	χ^2=4,24; p=0,039
Мужской	21 (7,6%)*	6 (2,9%)	χ^2=5,11; p=0,024
Женское бесплодие неуточненное	8 (2,9%)	9 (4,3%)	χ^2=0,64; p=0,42
Сочетанный	176 (64,2%)	140 (66,7%)	χ^2=0,31; p=0,58

Примечание: *– статистически значимые различия между группами.

Структура гинекологических заболеваний представлена в таблице 4.

Таблица 4 – Структура гинекологических заболеваний у женщин исследуемых групп (анамнез)

Гинекологические заболевания	Группа Б, n=274	Группа НБ, n=210	χ^2, p
Бесплодие: – первичное – вторичное	180 (65,7%)* 94(34,3%)	113(53,8%) 97(46,2%).	χ^2=4,94, p=0,026
Хронический сальпингоофорит	97 (35,4%)	87 (41,4%)	χ^2=1,83; p=0,18
с образованием гидросальпинкса	34 (12,4%)*	52 (24,8%)	χ^2=10,29; p=0,013
Синдром поликистозных яичников	87 (31,8%)	59 (28,1%)	χ^2=0,75; p=0,38
Миома матки (в анамнезе)	47 (17,5%)	48 (22,9%)	χ^2=2,45, p=0,12
Эрозия шейки матки, дисплазия, цервицит, эктропион	29 (10,6%)	19 (9%)	χ^2=0,81, p=0,37
Эндометриоз	63 (22,9%)	46 (21,9%)	χ^2=0,08, p=0,78
Инфекции, передающиеся половым путем	51 (18,6%)	29 (13,8%)	χ^2=1,99; p=0,16
Киста яичника	35 (12,8%)	38 (18,1%)	χ^2=2,63; p=0,11

Примечание: *– статистически значимые различия между группами.

Первичное бесплодие в группе Б диагностировано у 65,7% (180 женщин), вторичное – у 34,3% (94 женщины). В группе НБ первичное бесплодие диагностировано в у 53,8% (113 женщина), вторичное – у 46,2% (97 женщин).

Средняя продолжительность бесплодия составила у женщин группы Б – 5,07±3,59 лет, у женщин группы НБ – 5,78±4,2 лет (t=0,14; p=0,89). Среди гинекологических заболеваний в анамнезе диагностированы значимые различия в группах исследования по заболеваемости хроническим двухсторонним сальпингоофоритом с образованием гидросальпинкса. У женщин группы Б, данное заболевание диагностировано статистически значимо реже, чем в группе НБ и составило соответственно – 34 (12,4%) случая и 52 (24,8%) случая (χ^2=10,29, p=0,013).

Структура, количество случаев и удельный вес экстрагенитальной патологии отражено в таблице 5.

Таблица 5 – Структура, количество случаев и удельный вес соматических заболеваний в группах исследования

Соматические заболевания	Группа Б, n=274	Группа НБ, n=210	χ^2, p
Болезни органов дыхания	25 (9,1%)	25(8,1%)	χ^2=0,99; p=0,31
Болезни эндокринной системы	57 (20,8%)	38 (18,1%)	χ^2=0,55; p=0,46
Болезни сердечно-сосудистой системы	18(6,6%)	11(5,2%)	χ^2=0,37; p=0,54
Болезни желудочно-кишечного тракта и гепато-билиарной системы	37 (13,5%)	58 (27,6%)*	χ^2=15,02, p=0,0001

Примечание: *– статистически значимые различия между группами 1 и 2.

Первое место среди случаев соматических заболеваний в группах исследования занимали заболевания желудочно-кишечного тракта (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический гастрит, заболевания печени и желчного пузыря) у женщин группы Б – 37 (13,5%) случаев, у женщин группы НБ – 58 (27,6%) случаев (χ^2=15,02, p=0,0001). На втором месте эндокринные заболевания (гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит, гиперпролактинэмия) у женщин группы Б – 57 (20,8%) случаев, у женщин группы НБ – 38 (18,1%) случаев. Далее, заболевания сердечно-сосудистой системы у группы Б выявлены в 18 (6,6%) случаев, в группе НБ – 11 (25,2%) случаев. Хронический тонзилит в группе Б диагностирован в 25 (9,1%) случаев, в группе НБ – 25 (8,1%) случаев.

В анамнезе у женщин группы Б удельный вес хирургических вмешательств на органах малого таза (раздельное диагностическое выскабливание, гистерорезектоскопия, консервативная миомэктомия, лапароскопия, лапаротомия) составила 55,3% (151 женщина), у женщин группы НБ – 78,6% (165 женщин) (χ^2 =28,8, p<0,001).

Анализ показателей гомеостаза у женщин групп исследования по данным коагулограммы, общего анализа крови, биохимического анализа крови, половых гормонов, гормонов щитовидной железы представлен в таблицах 6, 7, 8, 9, 10.

Таблица 6 – Показатели гемостазиограммы в группах исследования, (μ±σ)

Показатели	Группа Б, n=274	Группа НБ, n=210	p
МНО	0,97±0,32	0,91±0,37	p=0,031
Фибриноген, г/л	2,8±1,3	2,68±1,29	p=0,99
АПТК, %	88,8±20,48	84,9±13,7	p=0,94
АЧТВ, с	27,31± 10,93	27,07±10,28	p=0,81
ТВ, с	10,3± 7,01	9,38±7,27	p=0,56

Таблица 7 – Показатели биохимического анализа крови в группах исследования, (μ±σ)

Показатели	Группа Б, n=274	Группа НБ, n=210	p
Общий белок, г/л	68,8±16,1	66,8±19,5	p=0,81
Аспартатаминотрансфераза, Ед/л	18,5±8,5	18,2±8,9	p=0,49
Аланинаминотрансфераза,Ед/л	17,2±9,6	16,8±14,7	p=0,70
Глюкоза, моль/л	4,5±1,7	4,2±2,1	p=0,16
Общий билирубин, мкмоль/л	10,6±6,4	10,9±8,87	p=0,59
Мочевина, моль/л	4,0±1,6	5,6±1,7	p=0,27
Холестерин, ммоль/л	1,79±2,4	1,7±2,5	p=0,79
Триглицериды, ммоль/л	0,2±2,85	0,18±2,14	p=0,86
Щелочная фосфатаза, ммоль/л	9,3±28,5	8,9±27,3	p=0,89
С-реактивный белок, мг/л	0,08±0,52	0,12±0,76	p=0,75

Таблица 8 – Показатели общего анализа крови, (μ±σ)

Показатели	Группа Б, n=274	Группа НБ, n=210	p
Эритроциты $\times 10^{12}$/л	4,3±0,65	4,9±9,5	p=0,39
Средний объем эритроцитов, мкм^3	76,6±11,1	70,4±34,2	p=0,23
Гемоглобин, г/л	130,6±19,8*	121,5±10,2	p=0,047
Гематокрит, %	33,3±13,59	33,1±13,6	p=0,87
Тромбоциты, $\times 10^9$/л	233,3±79,6	219,2±86,3	p=0,07
Лейкоциты, $\times 10^9$/л	6,02±1,7	6,2±2,04	p=0,43
Скорость оседания эритроцитов, мм/час	8,5±6,3	8,7±6,7	p=0,9

Примечание: *– статистически значимые различия между группами, p<0,05.

Таблица 9 – Показатели гормонов, влияющих на функцию щитовидной железы, (μ±σ)

Показатели	Группа Б, n=274	Группа НБ, n=210	p
Тиреотропный гормон, мМЕ/л	1,8 ±1,63	1,73 ±1,3	p=0,26
Свободный тироксин, п/моль	7,4 ±13,4	5,9 ±8,3	p=0,21

Таблица 10 – Показатели гормонов на 3–6 день менструального цикла, (μ±σ)

Показатели	Группа Б, n=274	Группа НБ, n=210	p
Кортизол, нмоль/л	48,4±124,8	62,3±160,1	p=0,35
Фолликулостимулирующий гомон (ФСГ), МЕ/л	7,03±6,4	7,08±5,4	p=0,93
Лютеинизирующий гормон (ЛГ), МЕ/л	6,3±4,4	5,5±3,8	p=0,12
Общий тестостерон, нмоль/л	0,97±1,2	1,15 ± 2,6	p=0,22
Эстрадиол, нг/мл	522,1±1728,9	654,8±1968,6	p=0,48
Пролактин, мМЕ/л	299,8±282,9	272,8±248,13	p=0,29
17- гидроксипрогестерон, нмоль/л	1,01±1,3	1,45±7,1	p=0,35
Антимюллеровый гормон (АМГ), нг/мл	3,09±3,04*	1,8±2,3	p<0,001

Примечание: *– статистически значимые различия между группами, p<0,05.

В группах при исследовании гомеостаза были получены статистически значимые различия уровня гемоглобина, антимюллерова гормона (АМГ). У женщин группы Б уровень гемоглобина был выше, чем у женщин группы НБ (t=-1,12; p=0,047), уровень АМГ у женщин группы Б был статистически значимо выше, чем у женщин группы НБ (t=-5,16, p<0,001).

Заключение. Анализ данных показал, что негативными предикторами неудачных исходов программ ЭКО являются возраст женщины, низкий уровень антимюллерова гормона, бесплодие маточного происхождения, снижение уровня гемоглобина, наличие хронического сальпингоофорита с гидросальпинксом и заболеваний желудочно-кишечного тракта, наличие хирургических вмешательств на органах малого таза, а позитивными предикторами эффективности экстракорпорального оплодотворения являются наличие у женщины первичного бесплодия, эндометриоз-ассоциированного и мужского фактора бесплодия, а также высшего образования.

Таким образом, выявление предикторов, дающих негативный прогноз для женщины, вступающей в программу ЭКО, позволит на ранних этапах подготовки провести комплекс медицинских мероприятий, направленных на коррекцию выявленных нарушений и повысить эффективность программы ЭКО в каждом конкретном случае.

Литература

1. Мартынова, А.Е. Возможности прогнозирования эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий / А.Е. Мартынова // Акушерство и гинекология. – 2022. – №9. – С 26–33.

2. Ratna, M.B., Bhattacharya, S., Abdutrachim, B. F systematic review of the quality of clinical prediction models in vitro fertilization // Humanum Reproduction. – 2020. – 35(1). – P. 100–116.

PREDICTORS OF IN VITRO FERTILIZATION EFFICIENCY

Vashchylina T., Semenchuk V., Victor S., Dus I.

State institution «Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child», Minsk, Belarus

The analysis of anamnestic data, clinical, laboratory and instrumental examination data and outcomes in 484 women in the in vitro fertilization program was carried out. Negative predictors of the outcomes of IVF programs have been established; the woman's age, low levels of anti-Muller hormone, a decrease in hemoglobin, the presence of chronic salpingo-oophoritis with hydrosalpinx and diseases of the gastrointestinal tract, the presence of surgical interventions on the pelvic organs. Positive predictors of the effectiveness of in vitro fertilization are the presence of primary infertility and higher education in a woman.

Keywords: infertility, in vitro fertilization, IVF program failures.

Поступила 14.10.2022

УДК 618.5-089.888.61-06:618.14-003.92

ПРОБЛЕМА НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ РУБЦА НА МАТКЕ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ И ПУТИ РЕШЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Вергейчик А. Н., Пересада О.А.

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

Резюме. В статье изложена проблема диагностики и лечения несостоятельного рубца на матке после кесарева сечения в публикациях зарубежных и русскоязычных авторов. Рассмотрены хирургические методы метропластики и влияние на репродуктивное здоровье.

Ключевые слова: рубец на матке, кесарево сечение, метропластика.

Введение. В течение последних десятилетий проблема рубца на матке после операции кесарева сечения (КС) остается одной из актуальных проблем акушерства и гинекологии (Ножницева О.Н., Беженарь В.Ф., 2020). Частота родоразрешения путем операции КС существенно возросла во всем мире за последние десятилетия и выполняется практически каждой пятой беременной женщине. Однако комплекс многообразных проблем охраны здоровья матери и ребенка еще не решен. Так, в последние десятилетия усилился интерес исследователей к отдаленным осложнениям операции КС, обусловленным наличием рубца на матке (врастание или предлежание плаценты, беременность в рубце, разрывы матки и др.). Повышение частоты осложнений связывают с возросшей долей абдоминального родоразрешения. Поскольку во время оперативного вмешательства повреждаются клетки миометрия, сосудов и нервных окончаний, все большую актуальность приобретают вопросы качества репарации шва на матке после КС, а также осложнений, связанных с нарушениями этого процесса. Одно из таких осложнений – локальное истончение миометрия с формированием ниши рубца, симптомы которого проявляются в отдаленном послеоперационном периоде. Интерес к данной теме неуклонно растет, что подтверждает большое число публикаций.

Цель исследования: провести анализ данных современной литературы об особенностях диагностики и лечения несостоятельного рубца на матке после кесарева сечения.

Материал и методы исследования. В обзоре приведены данные зарубежных авторов по изучаемой проблеме за последние двадцать лет.

С 1990 по 2014 гг. частота КС в мире увеличилась с 6,7% до 19,1% [21] и достигла в России 29,3% [1]. В Республике Беларусь частота КС достигает 31,3%, согласно письму Министерства Здравоохранения от 2020 г. В перинатальных центрах и клиниках нашей страны частота этой операции доходит до 25–30%, а в отдельных родовспомогательных учреждениях до 40–50%. Многофакторные причины такого роста достаточно объективны. Во всех странах мира расширены показания к абдоминальному родоразрешению при недоношенной беременности, как правило, в сочетании с другими факторами [16], при пороках развития плода [35]. Известно, что около 30% КС проводится по относительным показаниям. Нередко акушер не может игнорировать и настойчивое желание женщины родить посредством операции КС [8].

Эволюция показаний к КС создала серьёзную проблему ведения беременности и родов у женщин с рубцом на матке. В большинстве случаев наличие рубца на матке служит основным показанием для повторного оперативного родоразрешения [44, 45, 47]. По ряду публикаций отечественных и зарубежных авторов, при наличии рубца на матке после КС роды через естественные родовые пути возможны у 25–0% рожениц [10, 12, 25, 41]. Опыт ведущих стационаров России свидетельствует о возможности проведения таких родов у 50% беременных, при отсутствии отягчающих факторов [3]. Однако, отсутствие четких критериев состоятельности рубца на матке не позволяет достичь снижения частоты проведения повторного абдоминального родоразрешения [1, 6]. Дополнительные проблемы и противоречия, связанные с КС, включают различия показаний к проведению операции не только между странами, но и внутри стран, а также затраты, которые КС, в которых нет необходимости, налагают на бюджет системы здравоохранения [28].

С 1985 года в международном сообществе специалистов здравоохранения было принято считать, что идеальный показатель частоты выполнения кесарева сечения

составляет 10–15%. Результаты новых исследований показывают, что, если частота выполнения КС возрастает до 10% на уровне популяции, показатели материнской и неонатальной смертности снижаются. Однако, если частота его выполнения превышает 10%, имеющиеся данные не свидетельствуют об улучшении показателей смертности (заявление ВОЗ, г. Женева, 2015 г.). Также существуют исследования, показывающие связь между увеличением уровня КС и худшими, по сравнению с родами через естественные родовые пути, перинатальными исходами [39, 49]. Следовательно, причины роста частоты КС понятны специалистам отрасли, однако это увеличение не привело к решению всего комплекса многообразных проблем охраны здоровья матери и ребенка.

Возросший интерес исследователей к проблеме рубца на матке после кесарева сечения объясняется изменением акушерской стратегии, заключающейся в значительном увеличении частоты абдоминального родоразрешения. Причины такого роста являются многофакторными. К ним относятся увеличение числа первородящих старшего возраста, возрастание сопутствующей тяжелой акушерской и экстрагенитальной патологии, широкое внедрение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), значительное расширение показаний к операции в интересах плода, а также экономические, организационные, социальные и культурные факторы

По данным ВОЗ, наблюдается ежегодный рост частоты кесарева сечения примерно на 1%. Увеличение частоты абдоминального родоразрешения генерирует новую глобальную проблему – ведение беременности и родов у женщин с рубцом на матке. Отличительной особенностью современного оперативного акушерства является увеличение числа повторных кесаревых сечений, показателем к которому в 70% наблюдений является несостоятельный рубец на матке. В настоящее время все большую актуальность приобретают вопросы оценки состоятельности рубца на матке после кесарева сечения, что во многом влияет на благоприятное течение беременности и родов. Диагноз несостоятельности рубца на матке после кесарева сечения устанавливается не ранее 8–12 месяцев с момента операции, так как в эти сроки происходит морфологическое формирование рубца.

Имеются данные о том, что определяющим фактором формирования состоятельного рубца является характер заживления раневой поверхности с основным образованием мышечной или рубцовой ткани. Так, если заживление протекает по типу первичного (с преимущественным образованием мышечной ткани), то такие дополнительные факторы риска, как локализация плаценты, промежуток времени, прошедший после кесарева сечения, производство медицинских абортов после кесарева сечения, в конечном исходе имеют не принципиальное значение. В более поздних работах показано, что при заживлении матки может наблюдаться два типа регенерации: субституция, представляющая собой неполноценную регенерацию, и реституция, при которой рубец клинически не выявляется. Естественно, замещение дефекта миометрия не соединительной, а гладкой мышечной тканью более адекватно. Однако на современном этапе нет данных о морфологических изменениях поперечного рубца в нижнем маточном сегменте в зависимости от давности перенесенной операции кесарева сечения. В связи с этим отсутствуют научно обоснованные рекомендации относительно времени наступления беременности после операции на матке.

Основной причиной несостоятельного рубца на матке после кесарева сечения и генерализации инфекции является послеродовой эндометрит. При оперативном родоразрешении на послеродовой послеоперационный период «накладываются»

связанные с ним значимые факторы риска развития инфекционных осложнений (отек, ишемия, деструкция тканей шва, наличие микрогематом, инородного шовного материала). Частота эндометрита после самопроизвольных родов составляет 5%, после оперативных родов она достигает 54,3%, составляя в среднем 15%. По результатам УЗИ несостоятельность шва после кесарева сечения, в виде формирующейся ниши, диагностируется у 21,1% пациенток.

Из-за высокого риска возникновения как интра-, так и послеоперационных осложнений [2] операция КС не может быть отнесена к легким хирургическим вмешательствам. По данным разных авторов, частота осложнений составляет 7,0–19,5% и может быть связана как с акушерской, так и с экстрагенитальной патологией [6,8]. Так, согласно данным русскоязычных авторов, частота эндометрита после КС составляет 10–20% по сравнению с 3–5% после самопроизвольных родов [2]. По данным Американской академии педиатрии и Американского Колледжа акушеров и гинекологов (ACOG), эндометрит формируется примерно у 60% женщин, перенесших КС по медицинским показаниям, и у 24% после элективного КС [54]. Ткаченко Л.В [64], обследовав 100 пациенток, выявила следующие предрасполагающие факторы возникновения гнойно-воспалительных осложнений (ГВО) после операции КС: ГВО чаще возникают у повторно беременных (64%), имевших в анамнезе медицинские и самопроизвольные аборты (66%), бесплодие (8%), воспалительные заболевания женской половой системы (10–14%), а также выявленную во время беременности инфекцию, передающуюся половым путем (19–28%). Из экстрагенитальных факторов риска ГВО выявлено наличие хронических очагов инфекции (26%), особенно мочеполовой системы (пиелонефрит 16–24%). В то же время анемия (60–62%) и нарушения жирового обмена (22–24%) ведут к снижению защитно-приспособительной способности родильницы. Из акушерских факторов, по мнению авторов, наибольшее значение имеют затяжное течение родов (76%), «безводный» промежуток более 6 часов (64%), наличие тяжелой преэклампсии (ПЭ) (22%). Факторами риска интраоперационных осложнений являются следующие: проведение операции КС в конце I-го или во II-ом периоде родов, выведение тела матки в операционную рану (т.н. экстернализация), инструментальное удаление плаценты, предлежание плаценты и др. [12]. К наиболее неблагоприятным и относительно часто встречающимся (до 38%) интраоперационным осложнениям при КС относят патологические и массивные кровотечения [4, 14, 15]. Средний объем кровопотери при плановой операции КС может составлять 800 мл, при экстренной – 1000–1200 мл, а при расширении объема операции в виде гистерэктомии достигает 1500–3000 мл [4, 15]. Кровотечение, связанное с нарушением сократительной деятельности матки (гипотоническое, атоническое), может наблюдаться как при оперативном (21%), так и при вагинальном (22%) родоразрешении [14, 15]. В некоторых исследовательских работах упоминается, что абдоминальное родоразрешение, осложнившееся большой кровопотерей, способствует подавлению множества защитных механизмов организма и изменению иммунологических показателей [12]. Следовательно, при выполнении любого оперативного вмешательства на матке акушеры-гинекологи должны стремиться к уменьшению объема кровопотери, влияющего на течение послеоперационного периода и на репродуктивную функцию пациентки в дальнейшем [6, 7]. Большинство исследователей считают, что в увеличении доли placenta accreta (плотного прикрепления плаценты) основная роль принадлежит двум факторам – это рубец на матке после КС и предлежание плаценты. В настоящее время placenta accreta выявляют

у одной женщины на 2500–7000 родов [53]. Angstmann T. и соавт. (2010) опубликовали тревожную статью о вероятной распространенности этого патологического состояния в будущем до 1 случая на 533 родов [65]. Существует зависимость частоты развития placenta praevia (предлежания плаценты) от количества проведенных операций КС. Встречаемость placenta praevia в популяции составляет: у 0,26% женщин с интактной маткой, у 0,65% женщин с рубцом после одного КС и у 10% – при наличии четырёх и более вмешательств в анамнезе. В 75–90% наблюдений предлежание плаценты сочетается с её врастанием [53]. Корреляцию между растущей долей КС и возросшей частотой истинного врастания плаценты отмечают во всем мире [51, 54], что неминуемо приводит к повышению риска кровотечений, зачастую массивных, угрожающих жизни.

Для повышения широты охвата медицинской помощью беременных с рубцом на матке и аномальным прикреплением плаценты необходимо продолжить дальнейшее усовершенствование работы женских консультаций, внедрять новые и эффективные для практического акушерства методы профилактики и остановки кровотечения. Многие авторы отмечают влияние рубца на матке на последующую беременность. Мета-анализ, включавший 85 728 пациентов, показал, что вероятность наступления беременности у женщин, перенесших КС, ниже на 9% по сравнению с женщинами, родившими через естественные родовые пути [30]. Особую опасность после КС представляет беременность в рубце на матке (БРМ). В медицинской литературе имеется несколько работ с описанием случаев БРМ [13, 14]. Современный уровень оснащения диагностических подразделений учреждений здравоохранения позволяет своевременно выявлять эту опасную патологию на самых ранних сроках беременности до наступления критических состояний [14]. Наиболее серьезным акушерским осложнением, которое может привести к смерти матери и тяжелым перинатальным исходам, является разрыв матки [43]. Иногда разрывы происходят даже не во время родов, а во время беременности [43], а также после и во время медицинского аборта. В структуре всех разрывов матки, существенная роль отводится разрывам после предыдущих кесаревых сечений. Фактически, недавнее исследование сообщило, что частота разрыва матки составляет 5,6 на 10 000 родов [24]. Таким образом, рост частоты КС неминуемо влечет за собой рост осложнений со стороны матери, в том числе отдаленных. В современных условиях большое внимание уделяется патофизиологическим процессам репарации миометрия, полноценное восстановление которого, позволяет снизить материнскую заболеваемость и смертность.

Изучение данных литературы показало значительную вариабельность сведений о несостоятельности рубца на матке и методах оперативного лечения. В последние десятилетия усилился интерес исследователей к отдаленным осложнениям операции КС, обусловленным наличием рубца на матке (врастание или предлежание плаценты, беременность в рубце, разрывы матки и др.) В ряде публикаций было высказано предположение, что такие гинекологические симптомы, как длительные мажущие кровянистые выделения из половых путей, дисменорея, хронические тазовые боли, бесплодие, могут быть связаны, в том числе, с так называемым неполноценным заживлением маточного рубца. Бесспорно, на регенерацию рубца на матке после КС оказывает влияние большое число факторов, в том числе связанных с техникой ушивания раны матки, с развитием нижнего сегмента матки или уровнем разреза стенки матки, а также непосредственно хирургическая операция, индуцирующая образование спаек. Существуют общесоматические факторы, негативно влияющие

на заживление раны на матке (степень анемизации пациентки, индекс массы тела, патология органов и систем) [32, 56]. В то же время, остается до конца неясным, какой именно из этих факторов является ведущим и какова роль их сочетания. По-прежнему вызывает недоумение, почему у ряда пациенток регулярно повторяются проблемы рубца на матке после КС. В 1961 году Poidevin L. с помощью гистеросальпингографии (ГСГ) впервые выявил у небеременной женщины в области рубца на матке после КС клиновидный дефект в стенке матки со стороны эндометрия, сформировавшийся, по мнению автора, в процессе нарушения репарации тканей в послеоперационном периоде [66]. Визуализировать описанное состояние рубца на матке можно, используя все существующие инструментальные методики (ГСГ, ультразвуковое исследование (УЗИ), в том числе с внутриматочным введением звукопроводящих растворов, компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), гистероскопия) [7, 22, 38, 59].

При подозрении на несостоятельность рубца на матке после кесарева сечения вне беременности диагностика данной патологии возможна с применением УЗИ (2Д, 3Д, внутриматочные инстилляции солевых растворов, гелей), МРТ, ГСГ, гистероскопии. На первом этапе наиболее доступным методом является трансвагинальная ультразвуковая оценка состояния рубца [38, 57] с описанием его структуры. Для того, чтобы избежать ложноположительных и ложноотрицательных результатов в отношении оценки толщины рубца, исследователи пытаются усовершенствовать ультразвуковую методику путем введения различных растворов в полость матки (гидросонография), в том числе с применением эхо-контрастных препаратов. В 2016 г. проведено исследование [20], которое сравнило гидросоногорафию с т.н. контраст-усиленной гидросонографией в отношении оценки состояния рубца у женщин через 6–9 месяцев после КС. В результате исследования авторы пришли к выводу, что измерение толщины миометрия с использованием эхо-контрастных препаратов является надежным методом оценки состояния рубца и может быть использовано в клинической практике. В случае наличия внутриматочной жидкости (например, менструальная кровь), инфузия геля или физиологического раствора не имеет дополнительной ценности. Данное исследование позволяет выявить пациенток, имеющих УЗИ-признаки локального истончения миометрия в виде «ниши». Исследование зоны рубца на матке рекомендуется проводить, применяя подход, описанный Naji O. и соавт. (2012) [40]. В ходе исследования у части пациенток за толщину миометрия принималось значение толщины, измеренное в верхушке «ниши», и обозначенное как остаточная толщина миометрия (ОТМ). У пациенток с отсутствием «ниши» измерялась толщина миометрия в зоне рубца. Таким образом, по данным литературы, метод эхоскопического исследования состояния рубца на матке может использоваться для выявления женщин, имеющих локальное истончение миометрия с формированием «ниши» рубца с чувствительностью 82% и специфичностью 85%. Визуализировать «нишу» рубца возможно и с помощью других методов, таких как МРТ. В 2015 г. проведено исследование Wong WSF, Fung W.T. (2018) [59], в результате которого выполнено МРТ органов малого таза 158 женщинам, обратившимся в клинику. Все МРТ-снимки были проверены на предмет выявления дефекта рубца на матке в виде т.н. «ниши». На Т2-взвешенных проекциях «ниша» была определена как анэхогенная зона в области рубца на матке глубиной не менее 1 мм. У 10 из 158 пациентов (6,3%) выявлено локальное истончение миометрия в виде «ниши». Средняя ширина основания составила 6,45 мм (диапазон 3,78–13), средняя глубина «ниши» составила 4,6 мм (от 2,5

до 5,93), оставшаяся толщина миометрия составляла 4,29 мм (диапазон 3,41–7,39), а средняя толщина неизмененного миометрия, прилегающего к «нише» 12 мм (диапазон 6,58–18,1). Одним из методов инвазивной диагностики состояния рубца вне беременности является гистероскопия, преимуществом которой является возможность выявления патологических процессов полости матки и проведения внутриматочных манипуляций [6]. Большинство авторов выделяют следующие гистероскопические признаки несостоятельности рубца на матке, которые оценивают на 4-й или 5-й день менструального цикла, когда функциональный слой эндометрия полностью отторгается и через тонкий базальный слой видна подлежащая ткань [5, 11, 13]: втяжение или утолщение в области рубца; белесоватый цвет ткани рубца; отсутствие эндометрия в зоне дефекта; обеднение сосудистого рисунка. В большинстве случаев гистероскопический осмотр зоны рубца заканчивается его хирургической коррекцией (гистерорезектоскопия или лапароскопия в сочетании с гистероскопией). Эффективность данного способа лечения во многом вызывает споры.

Однако частота выявления, а также размеры описанного дефекта могут сильно отличаться в зависимости от используемой диагностической методики. В настоящее время рекомендации по диагностике и описанию состояния рубца на матке вне беременности еще разрабатываются [7, 9]. Терминология, используемая для описания этих «аномальных» или «дефектных» рубцов, отличается в различных публикациях на эту тему. Авторы используют такие термины как «истмоцеле», «маточный дивертикул», «дефект рубца», «ниша» [22, 57], подразумевая, в конечном итоге, локальное истончение рубца (истончение миометрия со стороны эндометрия). Таким образом, данные о причинах развития локальных истончений рубца на матке после КС, как отмечает Szkodziak P. и соавт. (2019) [52], эффективности различных методов их диагностики, ограничены несогласованностью используемых определений, методов диагностики, структуры исследований. Также разнятся данные о необходимости, целесообразности, показаниях и эффективности лечения, и способах коррекции данной патологии (гормональное лечение, хирургическое лечение), что и явилось основанием для проведения данного исследования. Хирургические способы коррекции необходимы женщинам, планирующим беременность, или при неэффективности консервативной терапии [52]. Для хирургической коррекции маточного рубца применяются следующие доступы: лапаротомия, вагинальная реконструкция, лапароскопия, гистероскопия. Применение лапаротомии (мини-лапаротомии) в настоящее время ограничено, ввиду широкого применения лапароскопического доступа, однако может применяться в некоторых случаях [81]. Pomorski M. [42] предложил следующие критерии для выполнения мини-лапаротомии: наличие симптомов, отказ от гормональной терапии и остаточная толщина миометрия менее или равна 2,2 мм. Это предельное значение было выбрано в связи с тем, что при большей толщине миометрия предпочтение было отдано менее инвазивному методу. Минилапаротомия была проведена на месте предыдущего КС. После того, как дефект рубца был идентифицирован, он был иссечен до эндометриального слоя передней стенки матки, после этого рана ушита. Лапаротомическая реконструкция маточного рубца эффективна в отношении постменструальных кровянистых выделений из половых путей, дисменореи, а также может улучшать фертильность [42, 46]. Другим доступом для проведения ревизии области маточного рубца и его реконструкции является влагалищный [31, 36]. Техника операции подробно описана российскими авторами в Казани [16]: выполняется влагалищный доступ, далее на передней стенке влагалища производится полулунный

разрез. Мочевой пузырь отслаивается от шейки матки до пузырно-маточной складки. В цервикальный канал вводятся расширители Гегара, затем проводится визуальная и пальпаторная оценка состояния рубца на матке. Рубец иссекается в пределах здоровых тканей. Целостность матки восстанавливается двухрядным швом. Согласно исследованию, проведенному в 2014 г. [60], терапевтическая эффективность вагинальной хирургии превосходит оперативную гистероскопию [16] при лечении локальных истончений миометрия. Уменьшение постменструальных кровянистых выделений из половых путей через 6 месяцев после операции происходит у 80,3% пациентов [63]. Однако вагинальная метропластика может быть неэффективна в некоторых случаях, например, при больших «нишах». Zhou X. с соавт. (2016) сообщили о неудаче в 18,75% случаев при ширине дефекта более 18,85 мм. По результатам другого исследования Li C. и соавт. (2014) [33], у 6% пациентов через 6 месяцев после операции сохранялось локальное истончение миометрия в виде «ниши», что, по их мнению, может быть связано с эндометриозом маточного рубца. Из всех методов лечения гистероскопическая резекция «ниши» является наименее инвазивной, что является ее достоинством. Vervoort A. et al., (2015) [56] провели многоцентровое рандомизированное исследование, в котором участвовали 11 госпиталей в Нидерландах, целью которого явилось сравнение эффективности гистероскопической резекции «ниши» у женщин с жалобами на постменструальные кровянистые выделения из половых путей, по сравнению с отсутствием лечения. Постменструальные кровянистые выделения определяли, как: (а) два или более дней межменструальных кровянистых выделений; или (б) два или более дней буроватых выделений в конце менструального кровотечения, когда общий период менструального кровотечения превышает 7 дней. Такие патологические выделения должны присутствовать как минимум в течение трех последовательных месяцев после последнего кесарева сечения. В исследование были включены 103 женщины, имевшие по данным сонографии дефект миометрия в виде «ниши» (с ОТМ в области «ниши» более 3 мм) и предъявлявшие жалобы на постменструальные кровянистые выделения из половых путей. «Нишу» определяли, как углубление в нижнем сегменте передней стенки матки с глубиной не менее 2 мм, измеренное во время соногистерографии. Далее случайным образом пациентки были разделены на 2 группы: 1-я – группа вмешательства (n=52), 2-я – группа наблюдения (n=51). Пациенткам 1 группы была проведена резекция миометрия в области «ниши». Вмешательство проводилось при непрерывной сонографической оценке ОТМ в 41 области оперативного вмешательства. После дилатации шейки матки до расширителя Гегара диаметром 9 мм нижний край «ниши» был резецирован, поверхность поверхностно коагулирована с использованием специального ролика. Резекция дистального края была направлена на улучшение оттока менструальной крови, а поверхностная коагуляция сосудов в «нише» – на снижение кровопотери от этих хрупких сосудов. Через 6 месяцев после рандомизации среднее число дней постменструальных кровянистых выделений составило 4 дня в группе вмешательства по сравнению с 7 днями в контрольной группе. Глубина «ниши» и ОТМ не отличались статистически значимо между двумя группами после 3 месяцев наблюдения и по сравнению с исходным уровнем. Таким образом, авторы делают вывод, что гистероскопическая резекция «ниши» является эффективной у пациенток с жалобами на постменструальные кровянистые выделения из половых путей. Несмотря на то, что авторы не выявили уменьшения ОТМ в своем исследовании, нужно интерпретировать эти результаты с осторожностью, потому что не всем женщинам

при последующих наблюдениях удалось выполнить сонографию. Кроме того, авторы не измеряли длину и объем «ниши», которая теоретически может увеличиться после резекции (нижней границы) «ниши». Также, в теории, дистальная резекция «ниши» может вызвать истмико-цервикальную недостаточность при последующей беременности. Несколько других когортных исследований сообщили о снижении постменструальных кровянистых выделений после проведения гистероскопии в 80 – 90% случаев и уменьшение боли у 97% женщин [18, 33]. Гистероскопическая резекция «ниши» может быть выполнена по-разному: нижний ободок может быть отрезан для облегчения менструального оттока [23, 26, 58]; как нижняя, так и верхняя часть «ниши» могут быть отрезаны [27, 29], и это можно сочетать с коагуляцией сосудов в «нише» [27, 29, 58] или всей поверхностью «ниши» [26]. Таким образом, гистероскопическая резекция ниши является наименее инвазивной для этих методов, но требует достаточного толстого ОТМ между «нишей» и мочевым пузырем для предотвращения повреждения мочевого пузыря [18]. Однако этот метод не уменьшает потенциальный риск расхождения швов при последующих беременностях [19]. Впервые лапароскопическая реконструкция маточного рубца была выполнена в 2003 г. Jacobson M. и соавт. в США [67]. В дальнейшем, исследователи адаптировали и описали этот хирургический подход [19, 33, 55, 61] в своих статьях (методика лапароскопической коррекции). Микрохирургическая реконструкция, включающая только лапароскопию, имеет свои недостатки, такие как плохая визуализация и, следовательно, низкая точность определения «ниши», расположенной со стороны эндометрия [48]. Klemm P. K. et al. (2005) [68] предположили, что использование гистероскопии в сочетании с лапароскопией является более эффективным и безопасным, поскольку этот комбинированный подход позволяет улучшить визуализацию дивертикула, что, в свою очередь, помогает повысить точность ориентации [35, 50] и лучше сопоставить края дефекта [33, 50]. В исследовании, выполненном Ding J.- X. (2012), сообщалось о значительном клиническом улучшении у 14 пациентов с наличием истончения рубца в виде «ниши», которым проводилось комбинированная гистероскопическая и лапароскопическая реконструкция [69]. Исследователи медицинского университета г. Гуанджоу (Китай) (2016) [34] дополнили метод использованием света, источаемого гистероскопом, находящимся в полости матки. Этот внешний оранжево-красный источник света способствовал нахождению самой слабой части дивертикула. Затем хирург использовал электрический коагуляционный крючок, чтобы открыть дивертикул лапароскопически. Дивертикул матки разрезали по всей длине, затем ткань миометрия ушивалась. Операция заканчивалась перитонизацией. Akdemir A. et al. (2018) сообщили о возможности применения катетера Фолея для идентификации дефекта [17]. Катетер Фолея вводили в полость матки через цервикальный канал, затем его заполняли жидкостью, и, таким образом, дефект был четко идентифицирован. Некоторые авторы предлагают улучшить визуализацию и, вместе с тем, уменьшить инвазивность с помощью робот-ассоциированных техник [37]. Однако данный способ все еще является дорогостоящим и мало доступным, даже в крупных городах Республики Беларусь.

Таким образом, до сих пор патогенетические причины развития т.н. «ниши» рубца в зоне рубца на матке после кесарева сечения остаются не выяснены, а данные об эффективности различных методов диагностики состояния рубца ограничены несогласованностью используемых определений и структуры исследований. Обсуждается также тема необходимости и вариантов коррекции данной патологии.

На формирование рубца после метропластики оказывает влияние большое число факторов, к которым относят вид доступа к рубцу на матке, техника выполнения метропластики, продолжительность оперативного вмешательства, величина кровопотери и адекватность ее восполнения, течение послеоперационного периода, который, в свою очередь, определяется многими способами иссечения рубца и восстановления стенки матки, видом шовного материала. Считается, что причинами, приводящими к развитию повторного несостоятельного рубца в ходе оперативного вмешательства является отсутствие должного сопоставления краев раны, термовоздействие в зоне иссечения, отсутствие должной визуализации на всем протяжении рубца, неправильный выбор шовного материала на разных этапах оперативного вмешательства.

Заключение. Выполнение метропластики в качестве хирургической прегравидарной подготовки на этапе планирования беременности позволяет создать условия для формирования полноценного рубца на матке и исключить его несостоятельность, снизить число наступления беременности при несостоятельном рубце на матке, рубце при беременности у пациенток после метропластики, уменьшить частоту преждевременного оперативного родоразрешения в связи с несостоятельным рубцом на матке, предотвратить радикальные операции (экстирпация матки, резекция мочевого пузыря) в связи с врастанием плаценты в область несостоятельного рубца, улучшить менструальную функцию (устранить кровотечения, снизить менструальные кровопотери, нормализовать цикл по времени) и расширить репродуктивные возможности женщин после кесарева сечения.

Литература

1. Айламазян, Э.К. и др. Морфофункциональная оценка нижнего сегмента матки в конце физиологической беременности и у беременных с рубцом // Журн.акушерства и женских болезней. – 2006. – Т. 55. – №4. – С. 11–18.
2. Баев, О.Р. Клинический протокол «Антибиотикопрофилактики при проведении абдоминального родоразрешения (кесарево сечение)» / О.Р. Баев, Н.В. Орджоникидзе, В.Л. Тютюнник [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 4. – С. 15–19.
3. Буянова, С.И. Несостоятельность рубца на матке после кесарева сечения: диагностика, тактика ведения, репродуктивные прогнозы / С.И. Буянова, Н.В. Пучкова // Российский вестник акушерства и гинекологии. – 2011. – № 4. – С. 36–38.
4. Зверко, В.Л. Вариант остановки и профилактика маточного кровотечения при центральном предлежании плаценты / В.Л. Зверко, Ж.К. Авер, А.В. Федин // Журнал Гродненского ГМУ. – 2013. – № 1. – С. 98–99.
5. Коган, О.М., Войтенко, Н.Б., Зосимова, Е.А., и др. Алгоритм ведения пациенток с несостоятельностью послеоперационного рубца на матке после кесарева сечения // Клиническая практика. – 2018. – Т. 9. – №3. – С. 38–43.
6. Краснопольский, В.И. и др. Кесарево сечение. Проблемы абдоминального акушерства: рук. для врачей / Под общ. ред. В.И. Краснопольского. 3-е изд., перераб. и доп. – М.: СИМК.– 2018. – 224 с.
7. Краснопольский, В.И., Буянова, С.Н., Щукина, Н.А., Логутова, Л.С. Несостоятельность шва (рубца) на матке после кесарева сечения: проблемы и решения (редакционная статья) // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. – №3. – С. 4–8.
8. Логутова, Л.С. Экстрагенитальная патология и беременность / Л.С. Логутова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 544 с.
9. Макухина, Т.Б. Особенности ультразвуковой диагностики и лечебной тактики при ведении пациенток с беременностью в рубце после кесарева сечения /Т.Б. Макухина, А.В. Поморцев // Рос. электрон. журн. луч. диагностики. – 2012. –Т. 2. – № 3. – С. 95–99.122.
10. Мудров, В.А., Мочалова, М.Н., Мудров, А.А. Особенности родоразрешения беременных с рубцом на матке через естественные родовые пути на современном этапе // Журнал акушерства и женских болезней. – 2018. –Т. 67. – №1. – С. 26–37.
11. Ножницева, О.Н. Оптимизация диагностики и хирургического лечения локального истончения рубца на матке после кесарево сечения:автореферат. Диссертация кандидата медицинских наук. 14.01.01 / Ольга Николаевна Ножницева. – Санкт-Петербург, 2020.

12. Петрова, Л.Е., Кузьминых, Т.У., Коган, И.Ю., Михальченко, Е.В. Особенности клинического течения родов у женщин с рубцом на матке после кесарева сечения // Журнал акушерства и женских болезней. – 2012. – Т. LXI. – № 6.– С. 41–47.

13. Пучкова, Н.В. Несостоятельный рубец на матке после кесарева сечения: диагностика, тактика ведения, репродуктивный прогноз: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.01 / Надежда Владимировна Пучкова. – М., 2014. – 26 с.

14. Ратушняк, С.С. Национальные системы аудита случаев материнской смерти – международные рекомендации и опыт развитых стран / С.С. Ратушняк, М.П. Шувалова // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 8.

15. Фаткуллин, И.Ф. Принципы и методы уменьшения кровопотери и профилактики кровотечений при операции кесарева сечения / И.Ф. Фаткуллин, И.А. Милова // Практическая медицина. – 2010. – № 4 (43). – С. 49–51.

16. Хасанов, А.А., Журавлева, В.И., Галаутдинова, Д. И. Отдаленные исходы реконструктивной пластики несостоятельного рубца на матке влагалищным доступом // Практическая медицина. – 2017. – №8 (109). – С. 168–171.

17. Akdemir, A, Sahin, C, Ari, SA, Ergenoglu, M, Ulukus, M, Karadadas, N. Determination of Isthmocele Using a Foley Catheter During Laparoscopic Repair of Cesarean Scar Defect // J Minim Invasive Gynecol. – 2018 Jan. – 25(1):21–22. – doi: 10.1016/j.jmig.2017.05.017. – Epub 2017 Jun 8. PubMed PMID: 28602788.

18. An der Voet, LF, Vervoort, AJ, Veersema, S, BijdeVaate, AJ, Brölmann, HA, Huirne, JA. Minimally invasive therapy for gynaecological symptoms related to a niche in the caesarean scar: a systematic review // BJOG. – 2014 Jan. – 21(2):145–56. doi:10.1111/1471–0528.12537. Review. PubMed PMID: 24373589.

19. Bakavičiūtė, G, Špiliauskaitė, S, Meškauskienė, A, Ramašauskaitė, D. Laparoscopic repair of the uterine scar defect – successful treatment of secondary infertility: a case report and literature review // Acta Med Litu. – 2016. – 23(4):227–231. – doi:10.6001/actamedica.v23i4.3424. PubMed PMID: 28356813; PubMed Central PMCID:PMC5287997.

20. Baranov, A, Gunnarsson, G, Salvesen, KÅ, Isberg, PE, Vikhareva, O. Assessment of Cesarean hysterotomy scar in non-pregnant women: reliability of transvaginal sonography with and without contrast enhancement // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2016 Apr. – 47(4):499–505. – doi: 10.1002/uog.14833. – Epub 2016 Feb 29. PubMed PMID: 25720922.

21. Betrán, AP, Ye, J, Moller, AB, Zhang, J, Gülmezoglu, AM, Torloni, MR. The Increasing Trend in Caesarean Section Rates: Global, Regional and National Estimates:1990–2014 // PLoS One. – 2016 Feb 5. – 11 (2): e0148343. – doi:10.1371/journal.pone.0148343. – eCollection 2016. PubMed PMID: 26849801; PubMed Central PMCID: PMC4743929.

22. Bij de Vaate, AJ, Brölmann, HA, van der Voet, LF, van der Slikke, JW, Veersema, S, Huirne, JA. Ultrasound evaluation of the Cesarean scar: relation between aniche and postmenstrual spotting // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2011 Jan. – 37(1):93–9. – doi: 10.1002/uog.8864. – PubMed PMID: 21031351.

23. Chang, Y, Tsa,i EM, Long, CY, Lee, CL, Kay, N. Resectoscopic treatment combined with sonohysterographic evaluation of women with postmenstrual bleeding as a result of previous cesarean delivery scar defects // J Obstet Gynecol. – 2009 Apr;200(4):370.e1–4. doi: 10.1016/j.ajog.2008.11.038. – PubMed PMID: 19318145.

24. Colmorn, LB, Petersen, KB, Jakobsson, M, Lindqvist, PG, Klung- soyr, K, Kallen, K et al (2015) The Nordic Obstetric Surveillance Study: a study of complete uterine rupture, abnormally invasive placenta, peripartum hysterectomy, and severe blood loss at delivery // Acta Obstet Gynecol. – Scand 94(7):734–744. – doi:10.1111/ aogs.12639 (PubMed PMID: 25828911).129.

25. Eshkoli, T, Weintraub, AY, Baron, J, Sheiner, E (2015) The significance of a uterine rupture in subsequent births // Arch Gynecol Obstet. – 292(4):799–803. – doi:10.1007/s00404-015-3715-0 (Pub- Med PMID: 25864097).

26. Feng, YL, Li, MX, Liang, XQ, Li, XM. Hysteroscopic treatment of postcesarean scar defect // J Minim Invasive Gynecol. – 2012. – 19:498–502. – doi: 10.1016/j.jmig.2012.03.010. [PubMed] [Cross Ref].

27. Florio, P, Gubbini, G, Marra, E, Dores, D, Nascetti, D, Bruni, L, et al. A retrospective case–control study comparing hysteroscopic resection versus hormonal modulation in treating menstrual disorders due to isthmocele // Gynecol Endocrinol. – 2011. – 27:434–8. – doi: 10.3109/09513590.2010.495431. [PubMed][Cross Ref].

28. Gibbons, L, Belizan, JM, Lauer, JA, Betran, AP, Merialdi, M, Althabe, F. Inequities in the use of cesarean section deliveries in the world // J Obstet Gynecol. – 2012. – 206(4):331 e1–19. – doi: 10.1016/j.ajog.2012.02.026 [PubMed].

29. Gubbini, G, Casadio, P, Marra, E. Resectoscopic correction of the «isthmocele» in women with postmenstrual abnormal uterine bleeding and secondary infertility // J Minim Invasive Gynecol. – 2008. – 15:172–5. – doi: 10.1016/j.jmig.2007.10.004. [PubMed] [Cross Ref].131

30. Gurol-Urganci, I, Bou-Antoun, S, Lim, CP, Cromwell, DA, Mahmood, TA, Templeton, A, van der Meulen JH. Impact of Caesarean section on subsequent fertility:a systematic review and meta-analysis // Hum Reprod. – 2013 Jul. – 28(7):1943–46.

31. Jeremy, B., Bonneau, C., Guillo, E. et al. Uterine ishtmique transmural hernia: results of its repair on symptoms and fertility] // Gynecol Obstet Fertil. – 2013. – 41:588–596.

32. Jodie, M. Dodd, Crowthe Caroline, A. Elective repeat caesarean section versus induction of labour for women with a previous caesarean birth // The Cochrane Library. – 2012. – Iss. 5.

33. Li, C, Guo, Y, Liu, Y, Cheng, J, Zhang, W. Hysteroscopic and laparo- scopic management of uterine defects on previous cesarean delivery scars // J Perinat Med. – 2014. – 42(03):363–370. – Doi: 10.1515/jpm-2013-0081.

34. Li, C, Tang, S, Gao, X, Lin, W, Han, D, Zhai, J, Mo, X, Zhou, LJ. Efficacy of Combined Laparoscopic and Hysteroscopic Repair of Post-Cesarean Section Uterine Diverticulum: A Retrospective Analysis // Biomed Res Int. – 2016. – 2016:1765624. – doi: 10.1155/2016/1765624. – Epub 2016 Mar 15. PubMed PMID: 27066497; PubMed Central PMCID: PMC4811045.

35. Liu, SJ, Lv, W, Li, W. Laparoscopic repair with hysteroscopy of cesarean scar diverticulum // J Obstet Gynaecol Res. – 2016. – 42(12): 1719–1723. – Doi: 10.1111/jog.13146.

36. Luo, L, Niu, G, Wang, Q, Xie, HZ, Yao, SZ. Vaginal repair of cesarean section scar diverticula // J Minim Invasive Gynecol. – 2012. – 19:454–8.

37. Mahmoud, MS, Nezhat, FR. Robotic-assisted Laparoscopic Repair of a Cesarean Section Scar Defect // J Minim Invasive Gynecol. – 2015 Nov-Dec. – 22(7): 1135-6. – doi: 10.1016/j.jmig.2015.06.001. – Epub 2015 Jun 10. PubMed PMID: 26070729.

38. Menada Valenzano, M, Lijoi, D, Mistrangelo, E, Costantini, S, Ragni, N.Vaginal ultrasonographic and hysterosonographic evaluation of the low transverse incision after caesarean section: correlation with gynaecological symptoms // Gynecol Obstet Invest . – 2006. – 61: 216–222.

39. Moraitis, AA, Oliver-Williams, C, Wood, AM, Fleming, M, Pell, JP, Smith, G. Previous caesarean delivery and the risk of unexplained stillbirth: retrospective cohort study and meta-analysis // BJOG. – 2015 Oct. – 122(11): 1467-74. – doi:10.1111/1471-0528.13461. – Epub 2015 May 29. Review. PubMed PMID: 26033155.

40. Naji, O, Abdallah, Y, Bij De Vaate, AJ, Smith, A, Pexsters, A, Stalder, C, McIndoe, A, Ghaem-Maghami, S, Lees C, Brölmann, HA, Huirne, JA, Timmerman, D, Bourne, T. Standardized approach for imaging and measuring Cesarean section scarsusing ultrasonography // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2012 Mar. – 39(3): 252-9. – doi:10.1002/uog.10077. – Review. PubMed PMID: 21858885.

41. Palatnik, A, Grobman, WA. Induction of labor versus expectant management for women with a prior cesarean delivery // J Obstet Gynecol. – 2015 Mar. – 212(3): 358.e1-6. – doi: 10.1016/j.ajog.2015.01.026. – PubMed PMID: 25725658.

42. Pomorski, M., Fuchs, T., Rosner-Tenerowicz, A., and Zimmer, M. Sonographic evaluation of surgical repair of uterine cesarean scar defects // J Clin Ultrasound. – 2017. – 45: 455–460.

43. Ronel, D, Wiznitzer, A, Sergienko, R, Zlotnik, A, Sheiner, E (2012) Trends, risk factors and pregnancy outcome in women with uterine rupture // Arch Gynecol Obstet. – 285(2): 317–321. – doi:10.1007/ s00404-011-1977-8 (PubMed PMID: 21735183).

44. Rossi, AC, Prefumo, F. Pregnancy outcomes of induced labor in women with previous cesarean section: a systematic review and meta-analysis // Arch Gynecol Obstet. – 2015 Feb. – 291(2): 273-80. – doi: 10.1007/s00404-014-3444-9. – Epub 2014 Sep 2.Review. PubMed PMID: 25178187.

45. Ryding, EL, Lukasse, M, Kristjansdottir, H, Steingrimsdottir, T, Schei, B; Bidens study group. Pregnant women's preference for cesarean section and subsequent mode of birth – a six-country cohort study // J Psychosom Obstet Gynaecol. – 2016 Sep. – 37(3): 75-83. – doi: 10.1080/0167482X.2016.1181055. – PubMed PMID: 27269591.

46. Schepker, N., Garcia-Rocha, G.J., von Versen-Hoynck, F., Hillemanns, P., and Schippert, C. Clinical diagnosis and therapy of uterine scar defects after caesarean section in non-pregnant women // Arch Gynecol Obstet. – 2015. – 291: 1417–1423.

47. Sentilhes, L, Vayssière, C, Beucher, G, Deneux-Tharaux, C, Deruelle, P, Diemunsch, P, Gallot, D, Haumonté, JB, Heimann, S, Kayem, G, Lopez, E, Parant, O, Schmitz, T,Sellier, Y, Rozenberg, P, d'Ercole, C. Delivery for women with a previous cesarean: guidelines for clinical practice from the French College of Gynecologists and Obstetricians (CNGOF) // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2013. – PubMedPMID:23810846.

48. Setubal, A, Alves, J, Osório, F, et al. Treatment for uterine isthmocele, a pouch-like defect at the site of cesarean section scar // J Minim Invasive Gynecol. – 2018. – 25(01): 38–46. – Doi: 10.1016/j.jmig.2017.09.022.

49. Souza, JP, Gulmezoglu, A, Lumbiganon, P, Laopaiboon, M, Carroli, G, Fawole, B, et al. Caesarean section without medical indications is associated with an increased risk of adverse short-term maternal outcomes: the 2004–2008 WHO Global Survey on Maternal and Perinatal Health // BMC medicine. – 2010. – 8: 71. – doi: 10.1186/1741-7015-8-71 [PMC free article] [PubMed].

50. Suarez Salvador, E, Haladjian, MC, Bradbury, M, et al. Laparoscopic isthmocele repai rwith hysteroscopic assistance // J MinimInvasive Gynecol. – 2018. – 25(04): 576–577. – Doi: 10.1016/j.jmig.2017.10.005.

51. Sumigama, S., Itakura, A., Ota, T. et al. Placenta previa increta/percreta in Japan: a retrospective study of ultrasound findings, management and clinical course // J.Obstet. Gynecol. Res. – 2007. – Vol. 33. – № 5. – P. 606–611.

52. Szkodziak, P, Stępniak, A, Czuczwar, P, Szkodziak, F, Paszkowski, T, Woźniak, S. Is it necessary to correct a caesarean scar defect before a subsequent pregnancy? A report of three cases // J Int Med Res. – 2019 May. – 47(5): 2248-2255. – doi: 10.1177/0300060519835068. – Epub 2019 Mar 18. PubMed PMID: 30880523; PubMed Central PMCID: PMC6567761.

53. Tan, CH, Tay, KH, Sheah, K, Kwek, K, Wong, K, Tan, HK, et al. Perioperative endovascular internal iliac artery occlusion balloon placement in management of placenta accreta // J Roentgenol. –2007. – 189(5): 1158–1163. – doi: 10.2214/AJR.07.2417.138

54. Tita, A., Rouse, D., Blackwel, S. et al. Evolving concepts in an tibiotic prophylaxis for cesarean delivery: A systematic review // Obstet Gynecol. – 2009. – 113(3): 675–682.

55. Urman, B, Arslan, T, Aksu, S, Taskiran, C. Laparoscopic repair of cesarean scar defect «isthmocele» // J Minim Invasive Gynecol. – 2016. – 23(06): 857–858. – Doi: 10.1016/j.jmig.2016.03.012.

56. Vervoort, AJ, Uittenbogaard, LB, Hehenkamp, WJ, Brölmann,, HA, Mol BW, Huirne, JA. Why do niches develop in Caesarean uterine scars? Hypotheses on the aetiology of niche development // Hum Reprod. – 2015 Dec. – 30(12): 2695-702.

57. Wang, CB, Chiu, WW, Lee, CY, Sun, YL, Lin, YH, Tseng, CJ. Cesarean scar defect: correlation between Cesarean section number, defect size, clinical symptoms and uterine position // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2009. – 34: 85–89.

58. Wang, CJ, Huang, HJ, Chao, A, Lin, YP, Pan,, YJ, Horng SG. Challenges in the transvaginal management of abnormal uterine bleeding secondary to cesarean section scar defect // J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2011. – 154: 218–22. – doi: 10.1016/j.ejogrb.2010.10.016. [PubMed] [Cross Ref].140

59. Wong, WSF, Fung, WT. Magnetic Resonance Imaging in the Evaluation of Cesarean Scar Defect // Gynecol Minim Invasive Ther. – 2018 Jul-Sep. – 7(3): 104-107. – doi:10.4103/GMIT.GMIT_23_18. – Epub 2018 Aug 23. PubMed PMID: 30254950; PubMed Central PMCID: PMC6135163.

60. Xie, H., Wu, Y., Yu, F., He, M., Cao, M., and Yao, S. A comparison of vaginal surgery and operative hysteroscopy for the treatment of cesarean-induced isthmocele: a retrospective review //Gynecol Obstet Invest. – 2014. – 77: 78–83.

61. Zhang, X, Yang, M, Wang, Q, Chen, J, Ding, J, Hua, K. Prospective evaluation of five methods used to treat cesarean scar defects // J Gynaecol Obstet. – 2016. – 134(03): 336–339. – Doi: 10.1016/j. ijgo.2016.04.011.

62. Zhou, X, Yao, M, Zhou, J, Tan, W, Wang, H, Wang, X. Defect width: the prognostic index for vaginal repair of cesarean section diverticula // Arch Gynecol Obstet. – 2017 Mar. – 295(3): 623-630. – doi: 10.1007/s00404-016-4245-0. – Epub 2016 Nov 25. PubMed PMID: 27885429.

63. Zhou, J., Yao, M., Wang, H., Tan, W., Chen, P., and Wang, X. Vaginal repair of Cesarean section scar diverticula that resulted in improved postoperative menstruation // J Minim Invasive Gynecol. – 2016. – 23: 969–978.

64. Ткаченко, Л.В. Интраоперационная профилактика гнойновоспалительных осложнений после операции кесарево сечение / Л.В. Ткаченко // Материалы первого регионального научного форума «Мать и дитя». – Казань: МЕДИ Экспо. – 2007. – С. 156–157.

65. Angstmann, T, Gard, G, Harrington, T, Ward, E, Thomson, A, Giles, W. Surgical management of placenta accreta: a cohort series and suggested approach // J Obstet Gynecol. – 2010 Jan. – 202(1): 38.e1-9. – doi: 10.1016/j.ajog.2009.08.037. – Epub 2009 Nov 17. PubMed PMID: 19922901.

66. Poidevin, L. The value of hysterography in the prediction of cesarean section wound defects // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 1961. – 81:67–71.

67. Jacobson, M.T., Osias, J., Velasco, A., Charles, R., and Nezhat, C. Laparoscopic repair of a uteroperitoneal fistula // JSLS. – 2003. – 7: 367–369.132.

68. Klemm, P., Koehler, C., Mangler, M. et al. Laparoscopic and vaginal repair of uterine scar dehiscence following cesarean section as detected by ultrasound // J. Perinat. Med. – 2005. – Vol. 33. – № 4. – P. 324–331.
69. Ding, J.-X, Chen, J.-L., Zhang, H.-W. et al. Hysteroscopic examination and laparoscopic repair of uterine scar defect after cesarean section // Fudan University Journal of Medical Sciences. – Vol. 39. – No. 5. – 2012. – P. 506–510.

THE PROBLEM OF UTERINE SCAR INCONSISTENCY AFTER CESAREAN SECTION AND WAYS TO SOLVE IT (LITERATURE REVIEW)

Vergeychik A.N., Peresada O.A.

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

The article describes the problem of diagnostics and treatment of the incompetent uterine scar after cesarean section in the publications of foreign and Russian authors. Surgical methods of metroplasty and their influence on the reproductive health are considered.

Key words: uterine scar, cesarean section, metroplasty.

Поступила 05.10.2022

УДК 618.4:618.14-089-06-003.92

ПРЕДИКТОРЫ УСПЕХА РОДОРАЗРЕШЕНИЯ ЧЕРЕЗ ЕСТЕСТВЕННЫЕ РОДОВЫЕ ПУТИ ЖЕНЩИН С ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫМ РУБЦОМ МАТКИ

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

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

Резюме. В статье представлен ретроспективный анализ историй родов 317 женщин с одноплодной доношенной беременностью и с одним послеоперационным рубцом матки, родоразрешенных в РНПЦ «Мать и дитя» в 2011–2020 гг. По результатам проведенного исследования были определены факторы, ассоциированные с родоразрешением через естественные родовые пути женщин с послеоперационным рубцом матки (роды через естественные родовые пути в анамнезе – ОШ 10,56 (5,44–20,50), маловодие – ОШ 2,99 (1,10–8,09), толщина миометрия в области послеоперационного рубца 2,4 мм и более – ОШ 4,01 (1,90–8,48) и наличие показаний к предыдущему кесареву сечению со стороны плода – ОШ 2,46 (1,30–4,67)) и определены факторы, ассоциированные с родоразрешением путем операции кесарева сечения женщин с послеоперационным рубцом матки (ожирение – ОШ 3,5 (1,3–9,4), патологическая прибавка массы тела – ОШ 2,12 (1,16–3,85), сахарный диабет – ОШ 8,15 (1,06–62,59), аномалии родовой деятельности, послужившие причиной предыдущего кесарева сечения, – ОШ 9,30 (2,12–40,86), многоводие – ОШ 3,17 (1,07–9,41)).

Ключевые слова: родоразрешение, кесарево сечение, послеоперационный рубец матки, предикторы.

Введение. В современном акушерстве кесарево сечение является самой распространенной операцией. Частота абдоминального родоразрешения по данным литературы неуклонно растает во всем мире [1, 2], в том числе и в Республике Беларусь. На рисунке 1 представлена динамика родоразрешения путем операции кесарева сечения и динамика родоразрешения пациенток с послеоперационным рубцом матки по данные Государственной статистической отчетности по Республике Беларусь за 2004–2021 гг. За последние 15 лет в Республике Беларусь частота кесарева сечения характеризовалась неуклонным ростом и увеличилась с 18,6% в 2004 году до 32,2% в 2021 году. Удельный вес родоразрешенных пациенток с послеоперационным рубцом матки также вырос с 4,3% в 2004 году до 15,0% в 2021 году. При сохраняющейся тенденции увеличения удельного веса данных показателей, частота кесарева сечения в Республике Беларусь через 20 лет может достигнуть 50% (прогнозирование с учетом линии тренда, R^2=0,99), а удельный вес родоразрешаемых пациенток с послеоперационным рубцом матки может увеличиться до 30% (прогнозирование с учетом линии тренда, R^2=0,98).

Основными причинами увеличения частоты кесарева сечения по данным ряда авторов являются: расширение показаний к оперативному родоразрешению; увеличение числа первородящих женщин позднего репродуктивного возраста, имеющих сопутствующие соматические заболевания; повышение частоты применения вспомогательных репродуктивных технологий [3, 2, 4], при этом на долю абсолютных показаний приходится менее 10% всех родоразрешений путем кесарева сечения [2].

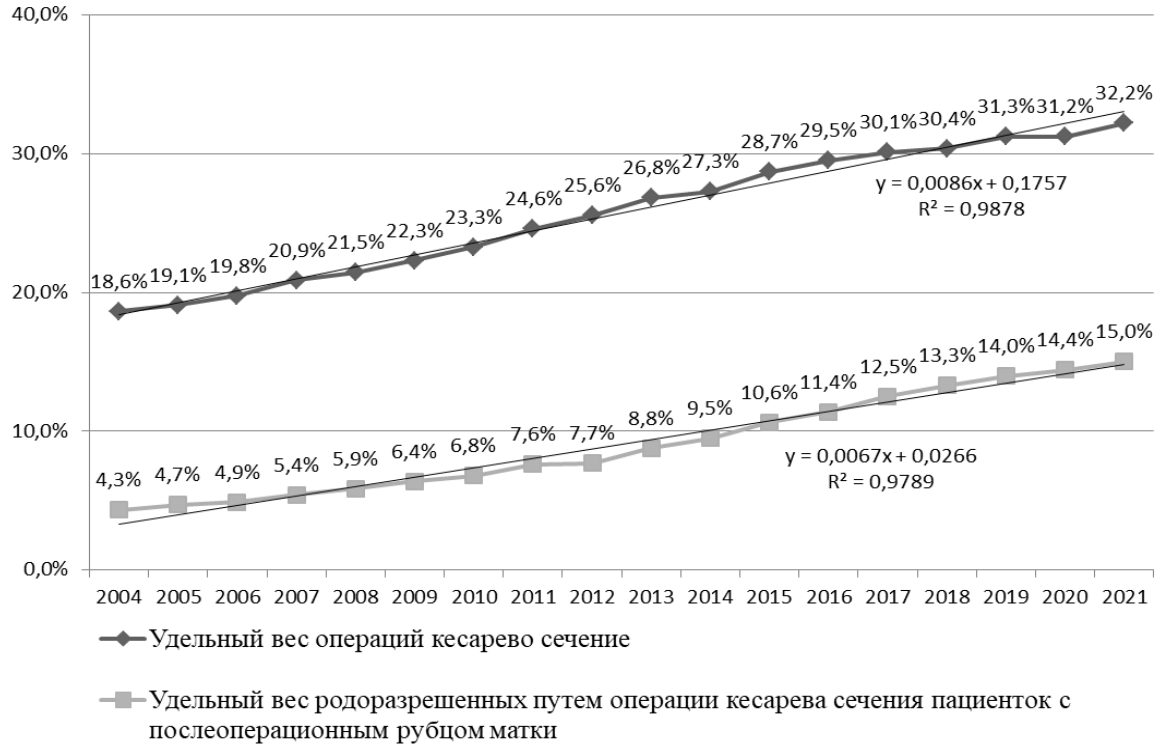


Рисунок 1 – Динамика родоразрешения путем операции кесарева сечения и пациенток с послеоперационным рубцом матки по данные Государственной статистической отчетности по Республике Беларусь за 2004–2021 гг.

Частота родов через естественные родовые пути у беременных с послеоперационным рубцом матки в разных странах широко варьирует (от 12% до 82%) [5]. В Беларуси только 4,4% (данные Государственной статистической отчетности за 2021 год) всех беременных женщин с послеоперационным рубцом матки родоразрешаются через естественные родовые пути. Низкий процент родоразрешения через естественные родовые пути беременных с послеоперационным рубцом матки обусловлен рядом причин: медицинских, социально-экономических, а также психологической установкой медицинского персонала и пациенток на повторную операцию [5]. Кроме этого, несмотря на значительное число исследований, до сих пор не установлены достоверные критерии успешного родоразрешения через естественные родовые пути женщин с послеоперационным рубцом матки [6].

Цель исследования: определить факторы, ассоциированные с успешным родоразрешением через естественные родовые пути женщин с послеоперационным рубцом матки.

Материалы и методы исследования. Было проведено ретроспективное исследование, в которое вошли 317 женщин с одноплодной доношенной беременностью и с одним послеоперационным рубцом матки, родоразрешенных в РНПЦ «Мать и дитя» в 2011–2020 гг. С учетом метода родоразрешения были сформированы 2 группы:

– группа 1 – беременные женщины с послеоперационным рубцом матки, родоразрешенные через естественные родовые пути (n=107);

– группа 2 – беременные женщины с послеоперационным рубцом матки, родоразрешенные путем операции кесарева сечения (n=210).

Для определения факторов, ассоциированных с успешным родоразрешением через естественные родовые пути, в группах исследования был проведен анализ анамнестических данных (возраст, антропометрические показатели, паритет, наличие сопутствующих гинекологических и соматических заболеваний), течения беременности и данных ультразвукового исследования послеоперационного рубца матки перед родоразрешением.

Полученные результаты обработаны непараметрическими методами статистики с применением пакета прикладных программ Microsoft Excel, Statistica 10 (№BXXR207F38350FA-D). Определяли долю (%), медиану (Me) и интерквартильный размах (Q_1–Q_3). Для сравнения двух независимых выборок с количественными показателями использовали непараметрический критерий Манна-Уитни (U). Для сравнения качественных показателей (долей) в группах использовали критерий Хи-квадрат (χ^2), критерий Хи-квадрат с поправкой Йетса на непрерывность или критерий Фишера. При статистически значимых различиях проводился расчет отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ). Для изучения связи бинарного признака с количественным показателем проводили ROC-анализ с получением численного значения клинической значимости данного количественного показателя. Данные представляли в виде AUC (площадь под кривой), ее 95% ДИ, Se (чувствительность, %) и Sp (специфичность, %). Статистически значимыми принимали различия при $p<0,05$.

Результаты исследования и обсуждения. В таблице 1 представлена характеристика беременных женщин групп исследования и их новорожденных детей.

Таблица 1 – Характеристика беременных женщин исследуемых групп и их новорожденных детей, Me (Q_1–Q_3) или абс. число (%)

Показатели	Группа 1 (n=107)	Группа 2 (n=210)	Статистическая значимость различий
Возраст, лет	33 (29–36)	32 (29–36)	U=10340,0, p=0,246
Рост, см	167 (163–170)	165 (162–169)	U=9983,0, p=0,105
Масса тела до беременности, кг	61 (57–69)	64 (56–76)	U=9663,5, p=0,097
ИМТ до беременности	22,1 (20,2–24,3)	23,3 (20,4–27,1)	U=9056,0, p=0,014
Ожирение (ИМТ 30,0 кг/м^2 и более)	5 (4,7)	31 (14,8)	χ^2=6,20, p=0,013
Прибавка массы тела за беременность, кг	13 (10–15)	12 (10–15)	U=9578,0, p=0,972
Патологическая прибавка массы тела (более рекомендуемых норм с учетом ИМТ до беременности)	17 (15,9)	60 (28,6)	χ^2=6,20, p=0,013
Сахарный диабет (прегестационный или гестационный)	1 (0,9)	15 (7,1)	χ^2=4,48, p=0,034
Роды через естественные родовые пути в анамнезе	46 (43,0)	14 (6,7)	χ^2=60,95, p<0,001
Интервал между предыдущим кесаревым сечением и настоящим родоразрешением, лет	4 (3–6)	5 (3–8)	U=8674,0, p=0,191
Осложнения течения настоящей беременности: – гипертензивные расстройства во время беременности, – маловодие, – многоводие, – фетоплацентарные нарушения с/без задержки роста плода	 1 (0,9) 10 (9,4) 4 (3,7) 9 (8,4)	 6 (2,9) 7 (3,3) 23 (11,0) 30 (14,3)	 χ^2=0,49, p=0,486 χ^2=3,93, p=0,047 χ^2=3,85, p=0,049 χ^2=1,76, p=0,185
Срок родоразрешения, дней	273 (267–278)	271 (266–273)	U=8069,0, p<0,001
Масса тела, г	3420 (3130–3650)	3385 (3120–3740)	U=11208,0, p=0,973
Длина тела, см	53 (51–54)	52 (51–54)	U=9916,5, p=0,088
Фетальная макросомия	9 (8,4)	20 (9,5)	χ^2=0,01, p=0,905
Пол новорождённых: – женский – мужской	 56 (52,3) 51 (47,7)	 105 (50,0) 105 (50,0)	 χ^2=0,15, p=0,694

Беременные женщины были сопоставимы по возрасту (p=0,246) и росту (p=0,105); ИМТ до беременности был статистически значимо выше у пациенток группы 2, а ожирение регистрировалось в группе 2 в 3,1 раза чаще, чем в группе 1 (χ^2=6,20, p=0,013). Беременные в анализируемых группах не различались по величине средней прибавки массы тела за беременность U=9578,0, p=0,972), однако при проведении анализа распределения беременных по гестационной прибавке массы тела в зависимости от ИМТ до беременности согласно рекомендациям Institute of Medicine (Weight Gain During Pregnancy, 2009) [7], было выявлено, что патологическая прибавка массы тела (более рекомендуемых норм) в 1,8 раза чаще регистрировалась в группе 2 по сравнению с группой 1 (χ^2=6,20, p=0,013).

При анализе соматической патологии в группах исследования были выявлены статистически значимые различия только по удельному весу сахарного диабета (прегестационного или гестационного): повторное кесарево сечение (группа 2) выполнялось в 7,9 раз чаще у женщин с сахарным диабетом (χ^2=4,48, p=0,034) по сравнению с группой 1.

Наличие в анамнезе родоразрешения через естественные родовые пути являлось значимым фактором, оказывающим влияние на выбор метода родоразрешения у женщин с послеоперационным рубцом матки: в группе 1 в 6,4 раза чаще в анамнезе отмечались влагалищные роды по сравнению с группой 2 (χ^2=60,95, p<0,001).

На формирование состоятельного послеоперационного рубца оказывает влияние интервал между предыдущим кесаревым сечением и настоящим родоразрешением, который, по данным ряда авторов, не должен быть менее 18–24 месяцев и более 120 месяцев [8, 9]. В нашем исследовании средний интервал между предыдущим кесаревым сечением и настоящим родоразрешением в группах исследования не имел статистически значимых различий и составил 4 (3–6) года и 5 (3–8) лет соответственно (U=8674,0, p=0,191).

Для прогнозирования успеха влагалищного родоразрешения женщин с послеоперационным рубцом матки важна оценка показаний для предыдущего кесарева сечения [6]. Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Показания для предыдущего кесарева сечения в группах исследования, абс. число (%)

Показатель	Группа Р1 (n=64)	Группа Р2 (n=104)	Статистическая значимость различий
Малое кесарево сечение	1 (1,6)	2 (1,9)	p=1,000
Показания к кесареву сечению со стороны плода (неправильное положение, внутриутробная гипоксия, задержка роста плода, перинатальная охрана плода при преждевременных родах, многоплодная беременность)	40 (62,5)	42 (40,4)	χ^2=7,76, p=0,005
Аномалии родовой деятельности, не поддающиеся медикаментозной терапии	2 (3,1)	24 (23,1)	p<0,001
Плодово-тазовая диспропорция	3 (4,7)	12 (11,5)	p=0,168
Предлежание плаценты, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	9 (14,1)	7 (6,7)	χ^2=1,69, p=0,193
Преэклампсия	5 (7,8)	3 (2,9)	p=0,262
Соматические заболевания, требующие исключения потуг	1 (1,6)	7 (6,7)	p=0,157
Миома больших размеров	1 (1,6)	3 (2,9)	p=1,000
ОАА, сочетанные показания	2 (3,1)	4 (3,9)	p=1,000,

При оценке показаний для предыдущего кесарева сечения неблагоприятными для выбора метода родоразрешения у женщин с послеоперационным рубцом матки являлись аномалии родовой деятельности, которые в группе 2 регистрировались в 7,5 раз чаще по сравнению с группой 1 (p<0,001). Показания со стороны плода, послужившие причиной первого кесарева сечения, не снижали вероятность успешного влагалищного родоразрешения женщин с послеоперационным рубцом матки: в группе 1 первое кесарево сечение по показаниям со стороны плода было выполнено в 1,5 раза

чаще (χ^2=7,76, p=0,005). В группе 2 причиной первого кесарева сечения несколько чаще являлось наличие плодово-тазовой диспропорции и соматических заболеваний, требующих исключения потуг, которые оказывали влияние на принятие решение и при последующем родоразрешении.

На метод родоразрешения женщин с послеоперационным рубцом матки оказывало влияние наличие осложнений настоящей беременности: в группе 1 в 2,8 раза чаще регистрировалось маловодие (χ^2=3,93, p=0,047), а в группе 2 – в 3,0 раза чаще многоводие (χ^2=3,85, p=0,049); фетоплацентарные нарушения, являющиеся дополнительным показанием к повторному кесареву сечению, несколько чаще регистрировались в группе 2 по сравнению с группой 1 (χ^2=1,76, p=0,185).

Оценка состоятельности рубца матки по данным ультразвукового исследования – важный этап при выборе метода родоразрешения женщин с послеоперационным рубцом матки. По данным ультразвукового исследования толщина миометрия в области послеоперационного рубца составила в группе 1 – 2,7 (2,4–3,4) мм и была статистически значимо больше (U=3105,5, p=0,006) по сравнению с группой 2 – 2,5 (2,0–3,0) мм. С помощью ROC-анализа было определено пороговое значение толщины миометрия в области послеоперационного рубца: с чувствительностью 82,5% и специфичностью 46,1% можно прогнозировать возможность родоразрешения через естественные родовые пути при значении толщины миометрия в области послеоперационного рубца 2,4 мм и более (AUC 0,65 (0,56–0,74), p=0,008). Рассчитанное пороговое значение толщины миометрия в области послеоперационного рубца (2,4 мм и более) для прогнозирования родоразрешения через естественные родовые пути ниже прописанного в клиническом протоколе значения, что может служить резервом для увеличения удельного веса родов через естественные родовые пути у пациенток с послеоперационным рубцом матки.

В группе 2 средний срок родоразрешения был статистически значимо ниже – 271 (266–273) день по сравнению с группой Р1 (273 (267–278) дня, U=8069,0, p<0,001), что обусловлено сроком планового родоразрешения путем операции кесарева сечения согласно действовавшим Клиническим протоколам наблюдения беременных, рожениц, родильниц, диагностики и лечения в акушерстве и гинекологии (приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь 09.10.2012 г. № 1182), в которых было прописано родоразрешение путем операции кесарева сечения в плановом порядке с 38 недель беременности.

При анализе распределения новорожденных по полу и антропометрическим показателям в группах исследования статистически значимых различий выявлено не было. Фетальная макросомия диагностировалась в группах исследования с одинаковой частотой (9 (8,4) случаев и 20 (9,5) случаев, 2=0,01, p=0,905).

По результатам проведенного ретроспективного анализа были выявлены факторы, ассоциированные с родоразрешением через естественные родовые пути и факторы, увеличивающие риск родоразрешения путем операции кесарева сечения у данной категории пациенток.

Факторы, ассоциированные с родоразрешением через естественные родовые пути женщин с послеоперационным рубцом матки:

– роды через естественные родовые пути в анамнезе – ОШ 10,56 (5,44–20,50);

– маловодие – ОШ 2,99 (1,10–8,09);

– толщина миометрия в области послеоперационного рубца 2,4 мм и более – ОШ 4,01 (1,90–8,48);

– показания к предыдущему кесареву сечению со стороны плода – ОШ 2,46 (1,30–4,67).

Факторы, ассоциированные с родоразрешением путем операции кесарева сечения женщин с послеоперационным рубцом матки:

– ожирение – ОШ 3,53 (1,33–9,37),

– патологическая прибавка массы тела – ОШ 2,12 (1,16–3,85),

– сахарный диабет (прегестационный или гестационный) – ОШ 8,15 (1,06–62,59),

– аномалии родовой деятельности, послужившие причиной предыдущего кесарева сечения, – ОШ 9,30 (2,12–40,86),

– многоводие – ОШ 3,17 (1,07–9,41).

Заключение. По результатам проведенного исследования сделаны следующие выводы:

1. При значение толщины миометрия в области послеоперационного рубца 2,4 мм и более высока вероятность родоразрешения через естественные родовые женщин с одним послеоперационным рубцом матки.

2. Установлены факторы, ассоциированные с родоразрешением через естественные родовые пути женщин с послеоперационным рубцом матки: роды через естественные родовые пути в анамнезе (ОШ 10,56 (5,44–20,50)), маловодие (ОШ 2,99 (1,10–8,09)),толщина миометрия в области послеоперационного рубца 2,4 мм и более (ОШ 4,01 (1,90–8,48)) и показания к предыдущему кесареву сечению со стороны плода (ОШ 2,46 (1,30–4,67)).

3. Определены факторы, ассоциированные с родоразрешением путем операции кесарева сечения женщин с послеоперационным рубцом матки: ожирение (ОШ 3,5 (1,3–9,4)), патологическая прибавка массы тела (ОШ 2,12 (1,16–3,85)), сахарный диабет (прегестационный или гестационный) (ОШ 8,15 (1,06–62,59)) аномалии родовой деятельности, послужившие причиной предыдущего кесарева сечения, (ОШ 9,30 (2,12–40,86)), многоводие (ОШ 3,17 (1,07–9,41)).

Литература

1. Вученович, Ю.Д., Новикова, В.А., Радзинский, В.Е. Альтернатива повторному кесареву сечению // Доктор.Ру. – 2020. – 19(6): 15–22. – DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-6-15-22.

2. Mylonas, I., Friese, K. Indications for and Risks of Elective Cesarean Section // Dtsch Arztebl Int. – 2015. – 112(29-30):489-95. – DOI:10.3238/arztebl.2015.0489.

3. Сидорова, Т.А., Мартынов, С.А. Факторы риска и механизмы формирования дефектов рубца на матке после операции кесарева сечения // Гинекология. – 2022. – 24(1):11–17. – DOI: 10.26442/20795696.2022.1.201356.

4. Мудров, В.А., Мочалова, М.Н., Мудров, А.А. Особенности родоразрешения беременных с рубцом на матке через естественные родовые пути на современном этапе // Журнал акушерства и женских болезней. – 2018. – Т. 67. – № 1. – С. 26–37. – doi: 10.17816/JOWD67126-37.

5. Передовые клинические практики и технологии в акушерстве. Клиническое руководство (алгоритмы диагностики и лечения) : в 2 ч. Ч. 1 / Б. В. Аракелян [и др.] ; под общ. ред. В. Ф. Беженаря. – СПб.: РИЦ ПСПбГМУ, 2019. – 433 с.

6. Wu, Y., Kataria, Y., Wang, Z., Ming, W.K., Ellervik, C. Factors associated with successful vaginal birth after a cesarean section: a systematic review and meta-analysis // BMC Pregnancy Childbirth. –2019. – 19(1): 360. – Published 2019 Oct 17. doi:10.1186/s12884-019-2517-y.

7. Institute of Medicine. Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines. – Washington, D.C.: National Academies Press, 2009.

8. Bujold, E., Gauthier, R.J. Risk of uterine rupture associated with an interdelivery interval between 18 and 24 months // Obstet Gynecol. –2010. – 115(5): 1003-1006. – doi:10.1097/AOG.0b013e3181d992fb.

9. Rao, J., Fan, D., Ma, H., et al. Is there an optimal inter-delivery interval in women who underwent trial of labor after cesarean delivery (TOLAC)? // Reprod Health. – 2022. – 19(1): 14. – Published 2022 Jan 20. doi:10.1186/s12978-021-01319-0.

PREDICTORS OF SUCCESS OF DELIVERY THROUGH THE NATURAL CANAL IN WOMEN WITH POSTOPERATIVE UTERINE SCAR

Viktor S., Kurlovich I., Vashchilina T., Semenchuk V.

State institution «Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child», Minsk, Belarus

The article presents a retrospective analysis of the birth histories of 317 women with a singleton full-term pregnancy and one postoperative uterine scar delivered at the Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child» in 2011–2020. Based on the results of the study, factors associated with vaginal delivery in women with postoperative uterine scars were identified (history of vaginal delivery in the anamnesis – OR 10.56 (5.44–20.50), oligohydramnios – OR 2.99 (1.10–8.09), thickness of the myometrium in the area of the postoperative scar 2.4 mm or more – OR 4.01 (1.90–8.48) and the presence of indications for a previous caesarean section on the fetal side – OR 2.46 (1.30–4.67)) and identified factors associated with delivery by caesarean section in women with postoperative uterine scar (obesity – OR 3.5 (1.3–9.4), pathological weight gain – OR 2.12 (1.16–3.85), diabetes mellitus – OR 8.15 (1.06–62.59), anomalies in labor that caused the previous caesarean section – OR 9.30 (2.12–40.86), polyhydramnios – OR 3.17 (1.07–9.41)).

Keywords: delivery, caesarean section, postoperative uterine scar, predictors.

Поступила 14.10.2022

УДК 618.39-039.41-02

СТРУКТУРА ПРИЧИН НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С ПРИВЫЧНЫМ ВЫКИДЫШЕМ

Грудницкая Е.Н., Воскресенский С.Л., Небышинец Л.М., Тесакова М.Л., Волковец Э.Н.

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

Резюме. В статье представлены сравнительные данные о распространенности гинекологической и соматической патологии у женщин с привычным выкидышем и репродуктивно здоровых женщин. Изолированные причины невынашивания беременности обнаружены у 10±5,5% женщин, у 90±5,5% выявлено две и более причины. Многофакторные нарушения соединительной ткани установлены

у большинства женщин с невынашиванием беременности 87,1±6% и не выявлены среди репродуктивно здоровых женщин.

Ключевые слова: привычный выкидыш, причины невынашивания беременности, многофакторные нарушения соединительной ткани.

Введение. Пациентки с привычным выкидышем составляют особую группу женщин с нереализованными репродуктивными возможностями («Привычный выкидыш» код по МКБ-Х – N-96, код по МКБ-XI – GA33). В большинстве случаев в основе возникновения самопроизвольного прерывания беременности при привычном выкидыше лежат нарушения в репродуктивном и соматическом здоровье женщины. Повторяющиеся у них потери беременности приводят к ухудшению соматического и гинекологического здоровья, создают дополнительные условия для развития вторичного бесплодия, что еще больше снижает шансы успешного материнства. Спорадическое прерывание беременности в малых сроках многими исследователями рассматривается как проявление естественного отбора с высокой частотой (до 60%) аномального кариотипа эмбриона. При привычном невынашивании патологические изменения кариотипа эмбриона встречаются намного реже и составляют 3–5% [1]. Это означает, что в 95–97% случаев при привычном невынашивании на причины потери беременности можно повлиять, при условии их своевременного выявления.

Цель исследования. Провести анализ распространенности гинекологических и соматических заболеваний у женщин с привычным невынашиванием беременности.

Материалы и методы исследования. Проведено проспективное обследование 55 пациенток в возрасте от 18 до 39 лет. Сформировано 2 группы женщин: I группа основная – с двумя и более самопроизвольными абортами в анамнезе (n=31); II группа сравнения – с двумя и более родами в срок (n=24). Общее условие включения – добровольное информированное согласие женщин на участие в научном исследовании.

Клиническое обследование пациентов включало в себя изучение жалоб, анамнеза жизни, анамнеза заболевания, соматического и гинекологического анамнезов, особенностей менструальной и репродуктивной функций, общий и гинекологический осмотр. Менструальный цикл оценивали на основании критериев Международной федерации акушеров-гинекологов FIGO, 2018 [2]. Заключение о наличии многофакторных нарушениях соединительной ткани (СТ) устанавливали в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями Белорусского научного общества кардиологов «Диагностика и лечение наследственных и многофакторных нарушений соединительной ткани» (2014) на основании совокупности указанных в медицинской документации диагнозов, поставленных врачами различных специальностей, в связи с наличием жалоб на состояние здоровья, с учетом имеющейся акушерской патологии [3]. Инструментальными методами обследования являлись ультразвуковое исследование органов малого таза, ультразвуковое измерение диаметра корня аорты.

Многофакторные нарушения СТ диагностировали при выявлении >6 признаков дисморфогенеза (внешних и/или висцеральных), включающих изменения >3 различных органов из разных систем организма. Сведения для выявления маркеров дисморфогенеза, свидетельствующих о системном вовлечении СТ, получали путем опроса женщин с подсчетом полученного количества баллов при выявлении признака [4]. В основе диагностики использовали согласованные критерии, которые явились основой Национальных клинических рекомендаций [3]. Согласно этим рекомендациям внешние проявления многофакторных нарушений СТ оценивали

по маркерам кожным, костным, мышечным, суставным, глазным. Учитывали вовлеченность респираторной, мочеполовой системы, системы кроветворения, органов брюшной полости, малого таза.

Статистическая обработка предусматривала установление достоверных различий между группами обследуемых по всем изучаемым признакам и стандартным критериям. Статистически значимыми различия считались при $p<0,05$. Статистическое обеспечение работы выполнено с использованием U-критерия Манна-Уитни (Mann-Whitney), для независимых групп и критерия Уилкоксона (Wilcoxon) для зависимых (ненормальное распределение данных и малочисленность групп).

Результаты исследования и обсуждение. Женщины обеих групп отличались по возрасту ($p<0,05$). В основной группе средний возраст обследованных составил 31±4,5 года, в группе сравнения – 34,9±3,1года. Женщины из группы сравнение оказались на 3,9 года моложе, так как уже выполнили свои репродуктивные планы, выносили родили двух и более детей. Однако женщины обеих групп по критериям ВОЗ относятся к одной группе раннего репродуктивного возраста (от 18 до 35 лет), поэтому другие параметры их здоровья могут сравниваться.

Менструальная функция женщин напрямую отражает работу многоуровневой системы регуляции репродуктивной системы. В исследованных группах мы установили, что клинические признаки нарушения менструальной функции достоверно чаще встречались у пациенток основной группы – у 22 женщин (71±8%), в группе сравнения у 4 (17±8%), ($p<0,05$). Нарушения менструальной функции по типу гипоменструального синдрома (код по МКБ-Х N93.1) у женщин основной группы был отмечен в 39±5% случаев (n=12), у женщин в группе сравнения в 4±4% случаев (n=1). Гиперменструальный синдром (код по МКБ-Х N92) установлен у 19±7% женщин основной группы (n=6) и у 8±6% женщин группы сравнения (n=2). Нарушения менструального цикла по типу альгодисменореи (код по МКБ-Х N94) в основной группе обнаружены в 17±2% случаев (n=4), в группе сравнения в 4±4% случаев (n=1). При всех сравнениях ($p<0,05$). То есть у женщин с невынашиванием беременности нарушения менструального цикла наблюдались достоверно чаще, чем у репродуктивно здоровых женщин из группы сравнения.

В настоящее время выделяют следующие причины невынашивания беременности: генетические, анатомические, инфекционные, эндокринные, аутоиммунные, аллоиммунные и идиопатические. Идиопатическое невынашивание беременности может составлять от 15 до 50% случаев. В последние десятилетия врачи многих специальностей рассматривают патогенез заболеваний в аспекте имеющихся у человека многофакторных нарушений СТ. Репродуктивные органы женщины (шейка матки, матка, маточные трубы, яичники) тоже имеют в своем составе СТ. Собственная пластинка слизистой оболочки матки образована рыхлой волокнистой СТ. Некоторые клетки СТ развиваются в децидуальные клетки крупного размера и округлой формы, содержащие в своей цитоплазме глыбки гликогена и липопротеиновые включения, что особенно важно при формировании хориона в период беременности. Между мышечными клетками матки и шейки матки имеются прослойки СТ, изобилующие эластическими волокнами. СТ в шейке матки в виде волокнистой СТ, окружающие миоциты, входит в состав сосудистого слоя. В межклеточном веществе шейки матки присутствует СТ различных типов волокон: эластические волокна, образующие неплотные неупорядоченные сетчатые структуры (в прослойках СТ проходят кровеносные сосуды и нервные волокна), фибриллообразующие коллагеновые волокна.

В формировании брюшины, принимают участие мезотелий, лежащий на поверхности органа, и рыхлая соединительная волокнистая ткань, составляющие прослойку, примыкающую к мышечной оболочке матки [5]. Таким образом, многофакторные нарушения соединительной ткани могут быть одной из причин невынашивания беременности.

Мы проанализировали распространенность гинекологической и соматической патологии в обеих группах, в том числе частоту встречаемости многофакторных нарушений соединительной ткани. Результаты представлены на рисунке 1.

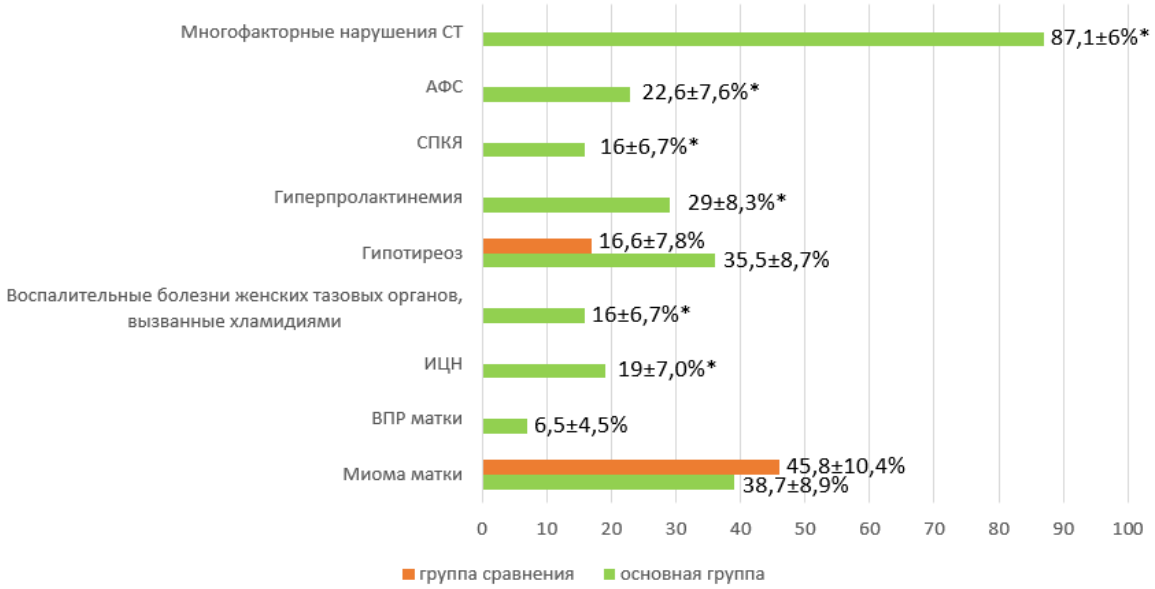


Рисунок 1 – Частота встречаемости гинекологической и соматической патологии у женщин с невынашиванием беременности и репродуктивно здоровых женщин

Примечание: *– при всех сравнения $p<0,05$

Полученные результаты данных продемонстрировали, что в группе женщин с привычным выкидышем достоверно чаще встречалась такая патология, как ИЦН (код по МКБ-Х О34.3), воспалительные заболевания женских половых органов, вызванные хламидийной инфекцией (код по МКБ-Х N74.4), эндокринная патология (Гипотиреоз код по МКБ-Х Е03, Гиперпролактинемия код по МКБ-Х Е22.1, СПКЯ код по МКБ-Х Е28.2) и АФС (код по МКБ-Х D68.8). В основной группе больше трети женщин имели миому матки (код по МКБ-Х D25) 38,7±8,9% и гипотиреоз 35,5±8,7%, однако достоверных различий по сравнению с группой сравнения по распространению этой патологии не выявлено ($p>0,05$). Кроме того, частота встречаемости миомы матки в группе женщин, выполнивших репродуктивные планы, оказалась выше и была выявлена почти у половины женщин. Миома матки и гипотиреоз – это распространенные заболевания среди женщин репродуктивного возраста, поэтому мы не установили достоверных различий по этим заболеваниям в группе с привычным выкидышем и рожавших женщин.

Мы обследовали женщин обеих групп для выявления признаков системного вовлечения СТ и получили следующие результаты, представленные на рисунке 2.

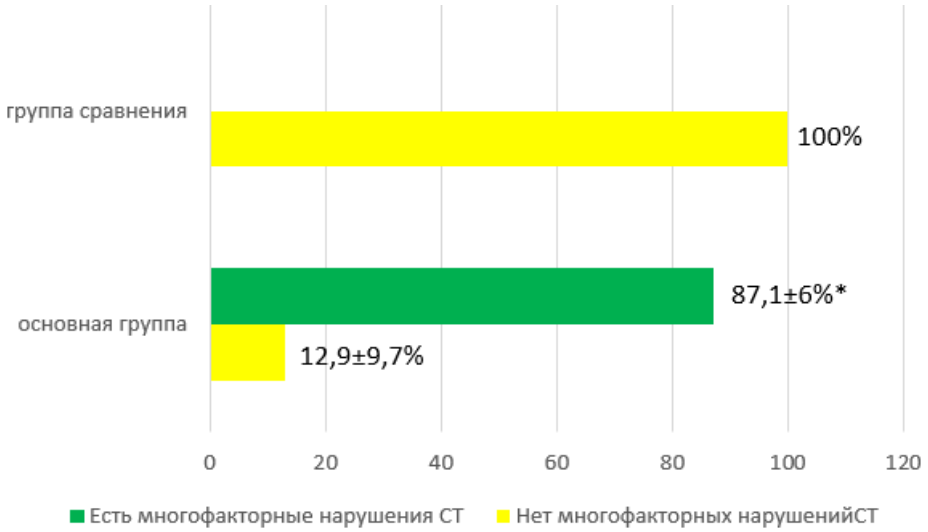


Рисунок 2 – Отображение распространенности многофакторных нарушений СТ в группе женщин с привычным выкидышем (основная группа) и репродуктивно здоровых женщин (группа сравнения)

Примечание: *– при всех сравнениях p<0,001

При оценке принадлежности признаков к многофакторным нарушениям СТ оказалось, что в группе сравнения ни одна из женщин с незначительными проявлениями ДСТ не соответствовала фенотипам многофакторных нарушений СТ. То есть единичные признаки ДСТ могут обнаруживаться у репродуктивно здоровых женщин, но у них отсутствует системная вовлеченность органов и систем. В основной группе количество женщин с многофакторными нарушениями СТ оказалось значительное количество – 87,1±6%. То есть пациенты с ДСТ достоверно чаще встречались в группе женщин с привычным выкидышем (p<0,001), поэтому есть необходимость обследовать пациенток с двумя и более потерями беременности для выявления многофакторных нарушений СТ.

Среди причин невынашивания беременности у обследованных женщин основной группы мы установили, что изолированная причина невынашивания была установлена у 3 женщин, что составило10±5,5%. У большинства женщин (90±5,5%) обнаружено два и более нарушений в соматическом и репродуктивном здоровье. Полученные нами данные позволяют сделать вывод, что привычный выкидыш – это полиэтиологическое заболевание, у одной супружеской пары могут иметь место нескольких причин, поэтому выявление одной из них не должно быть основанием для отказа от обследования в полном объеме.

Заключение. На сегодняшний день известны причины привычного выкидыша, существуют способы их коррекции, однако женщин, страдающих от потерь беременности, не становится меньше, а причина потери беременности у некоторых из них остается неустановленной. Акцент на тщательное обследование супружеской пары на прегравидарном этапе с учетом признаков многофакторных нарушений СТ представляется перспективным для снижения частоты невынашивания беременности.

Литература

1. Анализ аномалий кариотипа плода при неразвивающейся беременности, наступившей естественным путем / С.В. Тихомирова [и др.] // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2015. – Т. 20. – № 2. – С.34-39. Analysis of fetal karyotype abnormalities in non-developing pregnancy that occurred naturally / S.V. Tikhomirova [et al.] // Bulletin of the Ivanovo medical Academy. – 2015. – Vol. 20. – No. 2. – P. 34–39.

2. Munro, M.G. FIGO Menstrual Disorders Committee. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions / M.G. Munro, H.O.D. Critchley, I.S. Fraser // J Gynaekol. Obstet. – 2018. – Vol. 143(3) – P.393–408.

3. Диагностика и лечение наследственных и многофакторных нарушений соединительной ткани: Национальные клинические рекомендации / Е.Л. Трисветова [и др.]. – Минск, 2014. – 75 с.

4. Чемоданов, В.В. Анкетирование индивидов для выявления дисплазии соединительной ткани / В.В. Чемоданов [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2–1.

5. Коллаген III типа в шейке матки крыс при беременности и родах / Ю.В. Григорьева [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 1.– С. 72–75. Type III Collagen in rat cervix during pregnancy and childbirth / Y.V. Grigorieva [et al.] // International journal of applied and fundamental research. – 2015. – no. 1. – P. 72–75.

THE STRUCTURE OF THE CAUSES OF MISCARRIAGE IN WOMEN WITH HABITUAL MISCARRIAGE

Grudnitskaya E.N., Voskresensky S.L., Nebyshinets L.M., Tesakova M.L., Volkovets E.N.

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

The article presents comparative data on the prevalence of gynecological and somatic pathology in women with habitual miscarriage and reproductively healthy women. Isolated causes of miscarriage were found in 10±5.5% of women, in 90± 5.5% two or more causes were identified. Multifactorial connective tissue disorders were found in the majority of women with miscarriage 87.1 ±6% and were not detected among reproductively healthy women.

Keywords: habitual miscarriage, causes of miscarriage, multifactorial disorders of connective tissue.

Поступила 15.09.2022

УДК 618.396-08-039.71-036.8

РОЛЬ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ В СНИЖЕНИИ ЧАСТОТЫ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Грудницкая Е.Н., Воскресенский С.Л., Русакевич П.С., Кириленко В.П., Шорох И.Г., Волковец Э.Н.

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

Резюме. В статье представлены обобщенные данные источников литературы о современных подходах к прегравидарной подготовке и ее роли в снижении частоты репродуктивных потерь. Прегравидарная подготовка к беременности супружеских пар рассмотрена в аспекте сложившихся демографических тенденций в Республике Беларусь.

Ключевые слова: прегравидарная подготовка, невынашивание беременности.

Введение. Будущие родители ожидают рождение здорового ребенка. Благополучное материнство и отцовство напрямую зависит от ответственности родителей перед своими будущими детьми что проявляется в уменьшении или устранении факторов риска здоровью желанному ребёнку. Отказ будущих родителей от вредных привычек, устранение дефицита витаминов и микроэлементов, модификация образа жизни, в том числе, направленная на нормализацию массы тела, лечение имеющихся заболеваний в настоящее время рассматриваются как мероприятия, способствующие улучшению исходов беременности, выполняются на этапе планирования беременности и называются «прегравидарной подготовкой».

Цель исследования. Провести анализ данных, имеющихся в современной литературе, о влиянии прегравидарной подготовки на течение и исходы беременности.

Материалы и методы исследования. В обзоре приведены данные отечественных и зарубежных авторов по изучаемой проблеме за последние 20 лет. Проанализирована информация ВОЗ, Белстат, ЮНИСЕФ по вопросам планирования семьи, демографическим тенденциям и проблеме дефицита витаминов и минералов у населения. Приведены сведения из Национальных и российских клинических рекомендаций, касающихся актуальности прегравидарной подготовки к беременности не только женщин, но и мужчин. Рассмотрены результаты данных 16 клинических исследований, оценивающих влияние различных этапов прегравидарной подготовки на исходы беременности.

Результаты исследования и обсуждение. По данным официального сайта Белстат, с 2018 года в Республике Беларусь регистрируется отрицательный естественный прирост населения [1]. Полученные данные отражают депопуляционные процессы в нашей республике, которые могут привести к негативным социальным последствиям в будущем как для отдельно взятой семьи, так и для всего государства в целом. В последнее десятилетие наблюдается еще одна тенденция, отрицательно отражающаяся на процессах воспроизводства населения – преобладание количества разводов над количеством заключений браков. В 2020 году было заключено 50 384 брака, в тоже время количество разводов в этом же году составило 35 144. То есть, согласно этим данным, каждый второй брак распадался. Кроме того, женщины Беларуси стали на 2 года позже вступать как в первый, так и во второй брак. В 2010 году женщины вступали в первый брак в возрасте 24,4 года, во второй – в 37,2 года, в 2019 году – 26,1 и 38,3 года соответственно [1].

Многочисленными исследованиями установлена зависимость между возрастом будущей матери и риском ранних самопроизвольных прерываний беременности. В возрастной группе женщин 45 лет и старше частота спонтанного выкидыша встречается в 5 раз чаще по сравнению женщинами в возрастной группе до 30 лет. Возраст матери является фактором, повышающим частоту хромосомных нарушений у плода [2, 3]. При этом в республике наблюдается преобладание женщин старшего репродуктивного возраста. Поэтому прегравидарная подготовка к беременности особенно актуальна для женщин Беларуси. По данным переписей населения за 2009 и 2019 годы, средний возраст женщин по республике увеличился с 41,8 до 43,1 года [1].

Предпосылками к обязательности проведения прегравидарной подготовки является также и то, что существующие и широко известные факторы неблагоприятного влияния на состояние здоровья, например, гиподинамия, ряд вредных привычек, невозможно изменить немедленно. Семейные привычки в питании,

уклад жизни и поведение будущих родителей складываются задолго до планируемой беременности и могут иметь непосредственное влияние на формирующийся плод. Учитывая, что зачатие и ранний эмбриогенез происходят до того, как женщина узнает о беременности, начальные стадии развития плода осуществляются при том состоянии здоровья женщины, которое было на момент оплодотворения.

Осознанный отказ от контрацепции с целью наступления планированной беременности зачастую происходит без предварительной консультации с врачом-акушером-гинекологом и заблаговременного обследования для выявления рисков возможной патологии будущей беременности. Первое обращение к врачу-акушеру-гинекологу часто случается тогда, когда возникшую патологию исправить уже невозможно (ВПР у плода, замершая беременность, самопроизвольный аборт и пр.). В Национальных клинических рекомендациях в рамках прегравидарной подготовки регламентированы мероприятия, направленные на установление состояния здоровья женщины и рекомендации приема микронутриентов.

Таким образом, «прегравидарная подготовка – это комплекс профилактических мероприятий, направленных на минимизацию рисков при реализации репродуктивной функции конкретной супружеской пары» [4]. Системно проводимая прегравидарная подготовка повышает шансы на благополучное зачатие, успешное вынашивание беременности и, в конечном итоге, рождение здорового потомства. Проведение корригирующих мероприятий после установления факта беременности считается запоздалым. Следует учитывать, что будущие родители в равной степени обеспечивают генетическим материалом эмбрион, разделяют ответственность за здоровье будущего ребенка и, поэтому, прегравидарная подготовка необходима им обоим [4].

В настоящее время в обществе изменилось отношение к институту семьи. От модели двухдетной семьи супружеские пары переходят к семье с одним ребенком или даже к семье без детей («чайлдфри»). Также отмечается явная тенденция у современных женщин отдаления возраста материнства («тайминг деторождения»). Способность удовлетворить потребности ребенка, комфортные бытовые условия, материальное благополучие – может стать условием выбора для времени рождения ребенка. Выбор количества и времени рождения детей возлагает ответственность будущих родителей за свое репродуктивное и соматическое здоровье. Сфера ответственности службы планирования семьи заключается в предоставлении информации о предупреждении нежелательной беременности, применении средств контрацепции и информации о сроках и интервалах между беременностями.

Таким образом, под планированием семьи понимается «внутрисемейное регулирование деторождения путем контроля репродуктивных действий, связанных с зачатием, вынашиванием и сохранением плода, а также с предупреждением и прерыванием беременности» [5].

Прегравидарное консультирование – первый шаг прегравидарной подготовки супружеской пары. Во время консультирования женщин репродуктивного возраста врач-акушер-гинеколог устанавливает планы семьи в отношении рождения детей. При отсутствии на ближайшее время репродуктивных планов рекомендует оптимальный способ контрацепции, акцентирует внимание на текущем состоянии здоровья будущих родителей и мотивирует пару на сознательный отказ от вредных привычек и модификацию образа жизни в целях подготовки к будущей беременности. Прегравидарное консультирование важно проводить систематически, так как с течением времени планы по деторождению, репродуктивное и соматическое здоровье

супругов, вредные привычки могут меняться, что приводит к пересмотру профилактических и лечебных мероприятий.

Промежуток времени между рождением ребёнка и наступлением следующей беременности назван «интергенетическим интервалом» и, согласно руководству ВОЗ (2018), должен составлять не менее 2 лет [6]. Продолжительность грудного вскармливания, в соответствии с рекомендациями ВОЗ и ЮНИСЕФ, также составляет 2 года. Коротким интергенетическим интервалом разные авторы называют промежуток от 3 до 18 месяцев, консенсус в данном вопросе не достигнут. Длительным интергенетическим интервалом большинства исследователей называют промежуток времени 5 и более лет [4]. Короткий и длительный интергенетический интервал ассоциируется с увеличением частоты самопроизвольного прерывания беременности, осложненного течения беременности и родов [4]. Однако не во всех случаях интергенетический интервал в 2 года является оптимальным. Для женщин в возрасте 35 лет и старше рекомендованный интергенетический интервал составляет 12 месяцев. Укорочение промежутка времени восстановления после родов для данной возрастной группы связано с естественным снижением фертильности, уменьшением овариального резерва и обусловленным этим риском бесплодия. При применении ВРТ действуют аналогичные рекомендации.

Планирование зачатия после самопроизвольного или искусственного аборта эксперты ВОЗ ранее рекомендовали через 6 месяцев и более. Однако в 2017 году был проведен систематический обзор и метаанализ для сравнения короткого (<6 месяцев) и длительного (>6 месяцев) перерыва после выкидыша с точки зрения риска повторного выкидыша и преждевременных родов при последующей беременности. В систематический обзор были включены данные десяти исследований с участием 977 972 женщин. При интервале менее 6 месяцев общий риск повторного выкидыша (отношение рисков (ОР) 0,82, 95% ДИ 0,78, 0,86) и преждевременных родов (ОР 0,79, 95% ДИ 0,75, 0,83) был значительно ниже, чем при более длительном интервале [7]. В связи с этим после самопроизвольного или искусственного аборта не следует откладывать зачатие на 6 месяцев и более.

Первичное обследование включает в себя сбор анамнеза, физикальный и гинекологический осмотр, лабораторный и функционально-инструментальный скрининг. При первичном консультировании проводится подробный сбор анамнеза с целью установления факторов, влияющих на фертильность и снижающие шансы на успешное деторождение. Консультация уролога мужчине показана в возрасте старше 40 лет; при наличии заболеваний репродуктивной системы; перенесенных или имеющихся в настоящее время инфекций, передающихся половым путем; наличии в анамнезе или в настоящее время вредных условий труда; при обследовании пары с бесплодием дополнительно сдается анализ спермограммы [4].

С целью увеличения шансов на успешное зачатие и нормальное течение беременности семейным парам рекомендуется придерживаться канонов здорового образа жизни, а если они не выполняются, то его модифицировать. При этом основное внимание уделить полноценному и сбалансированному питанию, соблюдению режима труда и отдыха, нормализации массы тела, отказа от вредных привычек. Неполноценное питание может быть изолированным фактором риска развития дефицита витаминов и нутриентов, а также причиной развития некоторых заболеваний (анемия, остеопения, ожирение, астения и др.). Основные компоненты питания включают в себя макронутриенты и микронутриенты. Белки, жиры и углеводы относят

к макронутриентам (нужны человеку в количестве нескольких десятков граммов), они являются основными пищевыми веществами, так как в процессе расщепления обеспечивают организм необходимой энергией для жизнеобеспечения. Витамины и минеральные вещества относят к микронутриентам, они содержатся в пищевых продуктах в очень малых количествах (миллиграммах и микрограммах), однако жизненно необходимы. Микронутриенты не дают энергию человеку, но участвуют в процессах ее обеспечения и усвоения.

Соблюдение режима сна и бодрствования также относится к модификации образа жизни, если ранее ритм жизни систематически нарушался. Отход ко сну рекомендуется не позднее 23.00. Его продолжительность должна составлять около 7–8 часов [5]. Это связано с тем, что однообразное чередования бодрствования и отдыха способствуют и поддерживают биологические ритмы человека, так называемые циркадные ритмы. Благодаря им в организме поддерживается гомеостаз, динамическое равновесие, адаптационные процессы в органах и системах. Циркадные ритмы имеют генетическую природу, тесную взаимосвязь с окружающими человека факторами внешней среды. К нарушению циркадных ритмов могут приводить раннее или позднее засыпание, изменение суточного рабочего ритма, частая смена часовых поясов (джетлаг). Искусственное изменение циркадных ритмов вызывает в организме процессы дезадаптации, связанные с изменением секреции гипоталамо-гипофизарных гормонов, и приводящие к развитию многих заболеваний, в том числе ожирению, метаболическому синдрому, нарушению менструального цикла, бесплодию и др. [8].

Так, в частности, не соблюдение режима сна и бодрствования влияет на синтез соматотропина и мелатонина. Соматотропный гормон вырабатывается гипофизом и является одним из ключевых регуляторов процессов роста и развития человека. Он стимулирует линейный рост тела, удлинение костей, развитие и дифференцировку внутренних органов, мышечной ткани.

Соматотропин секретируется в кровь волнообразно в течение суток с пиком концентрации, как правило, в ночное время. Соматотропный гормон оказывает координирующее влияние на центральные регуляторные механизмы репродуктивной функции и непосредственно на такие органы-мишени, как яичники, матка. Действие соматотропина модифицируется в зависимости от фазы менструального цикла и проявляется воздействием на клетки гранулезы, что способствует достаточной секреции прогестерона [9].

Мелатонин – эпифизарный гормон, регулирующий циркадные ритмы и проявляющий антиоксидантную активность. Для его выработки должны соблюдаться два условия – ночной период и состояние сна. Мелатонин оказывает влияние на фолликулогенез путем изменения пульсационной секреции лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона, пролактина. Установлено, что чем выше концентрация мелатонина, тем ниже секреция лютеинизирующего гормона [8]. Укорочение ночного периода сна у женщин репродуктивного возраста приводит к удлинению менструального цикла и клинически значимым маточным кровотечениям [10]. При изучении репродуктивной функции женщин, имеющих сменный график работы (медсестры, стюардессы), у них было установлено более частое количество нарушений менструального цикла по типу ановуляции и бесплодия [11].

Избыточная масса тела женщины ассоциирована с повышенным риском осложнений беременности и родов. При этом нарушения менструального цикла вторичны по отношению к ожирению, то есть являются его следствием. Имеется

прямая зависимость между нарастанием массы тела и тяжестью нарушений овариальной функции. При алиментарном ожирении в 6 раз чаще отмечаются нарушения менструальной функции и почти в 2 раза чаще первичное бесплодие, по сравнению с женщинами без ожирения [12].

Женщинам с избытком массы тела или с ожирением, пациенткам с СПКЯ даже с нормальной массой тела на этапе прегравидарной подготовки рекомендовано выполнять оральный глюкозотолерантный тест, как наиболее простой и информативный метод диагностики нарушения углеводного обмена. Диета и физические нагрузки являются патогенетическим методом лечения ожирения, основанным на биологических ресурсах организма. Правильно подобранный пищевой рацион, режим питания и комплекс упражнений обеспечивают хороший лечебный эффект и являются фоном при медикаментозной и хирургической коррекции ожирения.

Токсическое воздействие на организм табачного дыма, алкогольных и наркотических веществ ухудшает фертильность и оказывает негативного влияние на течение и исходы беременности. При подозрении на алкогольную или наркотическую зависимость рекомендована консультация нарколога [5]. Алкогольные напитки содержат не только спирт, но и множество других веществ. Растения, используемые для производства алкогольных напитков, содержат эстрогеноподобные вещества (т.е. фитоэстрогены). Избыточное потребление алкогольных напитков у мужчин может приводить к тестикулярной недостаточности и симптомам феминизации, эти изменения часто наблюдаются среди мужчин с алкогольным циррозом. Исследования, проведенные у женщин в постменопаузе, также у крыс, у которых были удалены яичники, показали, что фитоэстрогены сопутствующие алкогольным напиткам оказывают эстрогеноподобное действие как на животных, так и на людей [13], несмотря на отсутствие функционирующих яичников.

Прегравидарная вакцинация – неотъемлемая часть подготовки к беременности, особенно в современных условиях. Населению Республики Беларусь проводится вакцинация согласно Национальному календарю прививок и календарю прививок по эпидемиологическим показаниям [14]. В Национальный календарь включена вакцинация против широкого спектра заболеваний: вирусного гепатита В, туберкулеза, пневмококковой инфекции, дифтерии, столбняка, коклюша, гемофильной инфекции, полиомиелита, кори, эпидемического паротита, краснухи, гриппа. В перечень профилактических прививок по эпидемиологическим показаниям включена вакцинация против: бешенства, бруцеллеза, ветряной оспы, вирусного гепатита А, вирусного гепатита В, дифтерии, желтой лихорадки, клещевого энцефалита, коклюша, кори, краснухи, лептоспироза, полиомиелита, сибирской язвы, столбняка, туляремии, чумы, эпидемического паротита [14].

30 января 2020 года Всемирная организация здравоохранения объявила вспышку коронавируса SARS-CoV-2 чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение, а 11 марта – пандемией. По состоянию на 15 февраля 2022 года зарегистрировано свыше 414 млн. случаев заболевания по всему миру. При этом подтверждено более 5,8 млн летальных исходов заболевания, что делает пандемию COVID-19 одной из самых смертоносных в истории.

Наличие беременности является фактором риска тяжелого течения инфекции COVID-19, поэтому согласно Приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь, «О проведении вакцинации против инфекции COVID-19 женщин во время беременности и в период грудного вскармливания» (№1257 от 12 октября 2021 г.)

рекомендуется вакцинация всем беременным женщинам вне зависимости от срока гестации, а также кормящим матерям [15]. В связи с высокой вероятностью инфицирования вирусом COVID-19 во время беременности, целесообразно проведение вакцинации от инфекции COVID-19 женщинам и мужчинам репродуктивного возраста на этапе планирования беременности, в том числе при подготовке к лечению бесплодия с использованием вспомогательных репродуктивных технологий.

В первую очередь рекомендуется вакцинация беременных женщин с факторами риска тяжелого течения: возраст старше 25 лет, работа в системе здравоохранения, ожирение любой степени, хронические заболевания легких, артериальная гипертензия, прегестационный сахарный диабет, другие тяжелые соматические заболевания. Вакцинация женщин во время беременности и период грудного вскармливания должна осуществляться вакциной в соответствии с прилагаемыми к иммунобиологическому лекарственному средству документами (инструкцией по медицинскому применению, общей характеристикой лекарственного препарата) и отсутствием противопоказаний к вакцинации, включая саму беременность и кормление грудью. Кормящие женщины должны вакцинироваться на тех же условиях, что и все остальные взрослые лица. Не рекомендуется прекращать грудное вскармливание после вакцинации. С учетом того, что вакцины не содержат живых вирусов, риск от ее использования для находящихся на грудном вскармливании детей маловероятен.

Витамины и минералы необходимы для здоровья и развития человека. В начале 21 века под эгидой ЮНИСЕФ опубликован глобальный доклад о ходе исследования по проблеме дефицита витаминов и минералов. В котором было показано, что 2 миллиарда человек во всем мире страдают как минимум от одной формы дефицита питательных микроэлементов [16]. Полученные результаты были изложены для стран, в которых проживает примерно 80% населения мира. Оказалось, что дефицит йода снизил интеллектуальный потенциал людей почти во всех рассматриваемых странах на 10–15%. Дефицит йода во время беременности приводит к тому, что до 20 миллионов детей в год рождаются умственно отсталыми. С дефицитом фолиевой кислоты связывают ежегодное появление на свет около 200 000 тяжелых врожденных дефектов и примерно с 1 случай смерти из каждых 10 у взрослых от сердечно-сосудистых заболеваний. Тяжелая железодефицитная анемия является причиной смерти примерно 50 000 молодых женщин в год во время беременности и родов. В развивающихся странах дефицит железа у детей в возрастной группе от 6 до 24 месяцев у 40–60% из них ухудшает умственное развитие [16].

Оптимальное насыщение организма женщины микронутриентами особенно актуально во время беременности и кормления грудью. Тем не менее остаются проблемы, связанные с пищевыми микроэлементами, которые иногда игнорируются в контексте беременности и кормления грудью. Одна из них – признание зависимости плода и младенца от адекватного материнского микронутриентного статуса на протяжении времени от периконцептивного периода до кормления грудью. Другая – признание ситуаций, при которых может присутствовать множественный дефицит питательных микроэлементов, некоторые из которых были недостаточно оценены как факторы, способствующие плохим исходам беременности и развитию ребенка [17].

Основной причиной дефицита микронутриентов является некачественная диета, часто из-за недостаточного потребления продуктов животного происхождения. Женщины, избегающие мясных и молочных продуктов подвержены более высокому риску его развития во время беременности и кормления грудью. Другим существенным

фактором возникновения дефицита микронутриентов является полиморфизм генов, приводящий к нарушению всасывания или изменению их метаболизма. Обычно это приводит к дисбалансу отдельных питательных веществ. Одним из примеров является фолиевая кислота. При полиморфизме генов фолатного цикла у матери может увеличиться риск развития дефектов нервной трубки плода. В некоторых диетах с высоким содержанием неочищенных зерен злаков и бобовых культур количество потребляемых питательных веществ может быть достаточным, но пищевые компоненты, такие как фитаты и полифенолы, ограничивают их усвоение.

Некоторые заболевания (например, ожирение, гельминтозы) также ухудшают статус и изменяют метаболизм множества питательных микроэлементов. Наконец, во время беременности, кормления грудью потребности в большинстве питательных веществ увеличиваются, что ведет к их относительному недостатку.

Витаминно-минеральный дефицит во время беременности является значимым фактором риска неблагоприятных исходов гестации [18]. Недостаток витаминов и минералов в критические этапы развития плода имеет долгосрочные последствия для его внеутробного развития. Так, установлена связь между малым весом ребенка при рождении и риском развития хронических заболеваний во взрослом и пожилом возрасте. Вес ребенка при рождении имеет обратную связь с высоким кровяным давлением и диабетом 2 типа у взрослых. Недоедание матери во время беременности также связывают с повышенным риском развития хронических заболеваний у потомства. Таким образом, несбалансированное питание может предрасполагать к развитию хронических заболеваний у ее детей [18].

Существует несколько способов достижения увеличения потребления разнообразных макро и микронутриентов матерями.

Первый – это улучшение качества питания, что во многих ситуациях может увеличить потребление продуктов животного происхождения, фруктов и овощей [19]. В некоторых ситуациях разработанные образовательные программы по питанию для планирующих беременность и беременных женщин могут улучшить осознанность выбора продуктов питания и исход беременности [20].

Наиболее простой и распространенный подход – рекомендовать женщинам добавки с несколькими микронутриентами при их первом консультировании врачом-акушером-гинекологом.

В специальном исследовании беременных проведенных в Нью-Джерси было установлено, что исходы беременности у тех, кто принимал пищевые добавки с первого триместра беременности, наблюдалось существенное сокращение числа преждевременных родов, случаев рождения младенцев с низкой и очень низкой массой тела. Если прием добавок начинался во втором триместре, была схожая картина, хотя уменьшение осложнений было несколько менее значительным. Также было отмечено, когда витаминные добавки потреблялись женщинами до беременности, регулярность менструальных циклов у них была более высокой, а время до наступления зачатия короче [21].

В идеале дефицит микроэлементов следует предотвращать или лечить до того, как женщина забеременеет. Это улучшит фертильность и здоровье матери. Для максимального снижения врожденных дефектов важно предотвратить дефицит микроэлементов у матери в периконцептивный период. Однако около 50% беременностей являются незапланированными, и обращение в систему здравоохранения может быть запоздалым.

Заключение. Популяризация планирования беременности и подготовки к ней является частью работы медицинских сотрудников акушерско-гинекологического профиля, которая направлена на своевременную оценку факторов риска, их устранение или уменьшение влияния на течение последующей беременности. Полноценный охват прегравидарной подготовкой женщин репродуктивного возраста может содействовать снижению количества самопроизвольных абортов, врожденных пороков развития плода, осложнений беременности, а также уменьшить нагрузку на систему здравоохранения, путем снижения количества случаев госпитализаций по причине осложненного течения беременности и случаев, связанных с выхаживанием и реабилитацией детей-инвалидов.

Литература

1. Национальный Интернет-портал Республики Беларусь [Электронные ресурс] / Национальный статистический комитет Респ. Беларусь. – Минск, 2022. – Режим доступа: http://www.belstat.gov.by. – Дата доступа : 25.01.2022. National Internet portal of the Republic of Belarus [Electronic resource] / national statistical Committee of the Republic of Belarus. – Minsk, 2019. – access Mode : http://www.belstat.gov.by – Date of access: 16.10.2019.
2. Айламазян, Э.К. Акушерство: национальное руководство / Э.К. Айламазян, В.И. Кулаков, В.Е. Радзинский, Г.М. Савельева; под ред. Э.К. Айламазяна. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1200 с. E.K. Aylamazyan Obstetrics: national guide / E.K. Aylamazyan, V.I. Kulakov, V.E. Radzinsky, G.M. Saveleva; edited by E.K. Aylamazyan. – Moscow: GEOTAR-Media, 2009. – 1200 p.
3. Homer, H.A. The septate uterus: a review of management and reproductive outcome / H.A. Homer, T.C. Li, I.D. Cooke // Fertil. Steril. – 2000. – Vol. 73. – P. 1.
4. Клинический протокол «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии» (утв. постановлением Министерством здравоохранения Республики Беларусь от 19.02.2018 №17)
5. Прегравидарная подготовка. Клинический протокол Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС). Версия 2.0 / [Коллектив авторов]. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2020. – 128 с.
6. Family Planning. A global handbook for providers. Updated 3-rd ed. – WHO, 2018. – URL: https://apps. who.int/iris/bitstream/handle/10665/260156/9780 999203705 eng.pdf;jsessionid= 9FCE120789E38CBD7180182E22F8E0E0?sequence=1
7. Kangatharan, C., Labram, S., Bhattacharya, S. Interpregnancy interval following miscarriage and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis // Hum. Reprod. Update. – 2017. Mar 1. – Vol. 23. – №2. – P. 221–231. [PMID: 27864302]
8. Мелатонин: перспективы применения в клинике / Под ред. Рапопорта С.И. – М.: ИМА-ПРЕСС; 2012.
9. Nakamura, E., Otsuka, F., Inagaki, K., Miyoshi, T., Matsumoto, Y., Ogura, K., Tsukamoto, N., Takeda, M., Makino, H.. Mutual regulation of growth hormone and bone morphogenetic protein system in steroidogenesis by rat granulosa cells // Endocrinology. – 2012. – 153: 1:469–480. – https://doi.org/10.1210/en.2011–1646.
10. Lim, A., Huang, Z., Chua, S., Kramer, M., Yong, E.. Sleep Duration, Exercise, Shift Work and Polycystic Ovarian Syndrome-Related Outcomes in a Healthy Population: A Cross-Sectional Study // PLoSOne. –2016. – 11(11): e0167048. – https://doi.org/10.1371/journal.pone.0167048.
11. Preston, F.S., Bateman, S.C., Short, R.V., Wilkinson, R.T.. Effects of flying and of time changes on menstrual cycle length and on performance in airline stewardesses // AerospaceMedicine. – 1973. – 44(4): 438–443.
12. Кузнецова, И.В. Результаты лечения бесплодия у больных с избыточной массой тела / И.В. Кузнецова // Гинекологическая эндокринология. – 2006. – №8.– С. 30–33.
13. Gavaler, J.S. Alcoholic beverages as a source of estrogens // Alcohol Health Res World. – 1998. – Vol. 22. – №3. – P. 220–227. [PMID: 15706799]
14. Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь «О профилактических прививках» №42 от 17 мая 2018 г.

15. Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь «О проведении вакцинации против инфекции COVID-19 женщин во время беременности и в период грудного вскармливания» №1257 от 12 октября 2021 г.
16. UNICEF and the Micronutrient Initiative. Vitamin and mineral deficiencies: a global progress report. – Ottawa (Canada): TheMicronutrientInitiative; 2004.
17. Allen, L.H. Multiple micronutrients in pregnancy and lactation: an overview / L.H. Allen // Am J ClinNutr. – 2005. – №81. – P. 1206–12.
18. Christian, P. Maternal micronutrient deficiency, fetal development, and the risk of chronic disease / P. Christian, C.P. Stewart // J. Nutr. – 2010. – Vol. 140. – №3. – P.437–445.
19. Micronutrients and fetal growth / Fall C.H. [et al.] // J Nutr. – 2003. – №133. – P.1747–1756.
20. Long, V.A. The great beginnings program: impact of a nutrition curriculum on nutrition knowledge, diet quality, and birth outcomes in pregnant and parenting teens / V.A. Long, T. Martin, C. Janson-Sand // J Am Diet Assoc. – 2002. – №102. – P.86–89.
21. Use of multivitamin/mineral prenatal supplements: influence on the outcome of pregnancy / Scholl T.O. [et al.] // Am J Epidemiol. – 1997. – №146. – P.134–141.

THE ROLE OF PRE-PREGNANCY PREPARATION IN REDUCING THE FREQUENCY OF MISCARRIAGE (LITERATURE REVIEW)

Grudnitskaya E.N., Voskresensky S.L., Rusakevich P.S., Kirilenko V.P., Shorokh I.G., Volkovets E.N.

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

The article presents generalized data from literature sources on modern approaches to pre-gravidar preparation and its role in reducing the frequency of reproductive losses. The pre-pregnancy preparation of married couples is considered in the aspect of the prevailing demographic trends in the Republic of Belarus.

Keywords: pre-pregnancy preparation, miscarriage.

Поступила 15.09.2022

УДК [618.145-007.415+618.14-006.36]:616-082-055.26

МЕТОД ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ЖЕНЩИНАМ, ПЛАНИРУЮЩИМ БЕРЕМЕННОСТЬ, С ЭНДОМЕТРИОЗОМ И МИОМОЙ МАТКИ

Гутикова Л.В., Кухарчик Ю.В., Павловская М.А., Шульга А.В., Дорошенко Е.М.

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

Резюме. Проведено клинико-лабораторное обследование и лечение 60 женщин в возрасте от 22 до 42 лет, страдающих невынашиванием беременности на фоне миомы матки и эндометриоза. Разработан метод, который может быть использован в

комплексе медицинских услуг, направленных на медицинскую реабилитацию женщин с сочетанием эндометриоза матки (аденомиоз) и миомы матки, включающий комплекс мероприятий, позволяющих планировать беременность у этой группы пациентов. Лечебный, социальный и экономический эффект метода связан с оптимизацией фертильности и со снижением частоты осложнений беременности.

Ключевые слова: эндометриоз, миома, планирование беременности.

Введение. В современной гинекологии лечение пациентов при сочетании миомы матки и эндометриоза продолжает оставаться актуальной проблемой ввиду высокой частоты этой патологии, а также ее отрицательного влияния на репродуктивную систему и общее состояние здоровья женщины. Встречаясь изолированно или сочетанно, эти заболевания часто приводят к бесплодию и невынашиванию беременности [1].

Лейомиома матки – это доброкачественная гормоночувствительная опухоль пролиферативного, моноклонального происхождения, которая состоит из фенотипических измененных гладкомышечных клеток миометрия [2]. Эндометриоз – это патологический процесс, который характеризуется разрастанием ткани, родственной эндометрию, вне пределов слизистой оболочки матки [3, 4]. Среди других гинекологических заболеваний частота лейомиомы матки составляет от 20 до 44%, причем следует ометить, что в 13,3–27,0% случаев эта патология выявляется в репродуктивном возрасте [5]. Лейомиома матки сочетается с генитальным эндометриозом в 54,9% случаев [3]. При этом большую значимость данная проблема приобретает в связи с распространенной тенденцией к позднему планированию беременности, когда значительно повышается риск возникновения лейомиомы матки и эндометриоза в качестве причин неудач в реализации репродуктивной функции [6].

Несмотря на многочисленные теории патогенеза миомы и эндометриоза, общепризнанным является мнение об их возникновении на фоне гиперэстрогении, прогестеронодефицитных и гипергонадотропных состояний. Многие исследователи считают, что эти заболевания и нарушения репродуктивной функции женщин обусловлены одними и теми же нарушениями в гипоталамо–гипофизарно–яичниковой системе [7]. Тем не менее наличие миомы и эндометриоза, в свою очередь, усугубляет изменения гормонального гомеостаза и морфофункциональную неполноценность эндометрия, тем самым замыкая «порочный круг» нарушения репродуктивной функции [8]. В этой связи особую значимость приобретает тактика ведения пациенток с бесплодием и невынашиванием беременности на фоне миомы матки и эндометриоза.

По данным мировой статистики, из всей популяции примерно 30% женщин репродуктивного возраста подвергаются хирургическому вмешательству на половых органах, причем на первый план выходят операции по поводу лейомиомы тела матки. Известно, что после радикальных ограноуносящих операций у 20–30% женщин появляются психоэмоциональные расстройства, выраженные изменения нейроэндокринной системы, нарушения уродинамики, что в значительной степени ухудшает качество их жизни [8]. Поэтому общепринятым является органосохраняющий подход к оперативному лечению женщин с миомой матки, в том числе у женщин, которые не планируют беременность.

Патогенетически обоснованной концепцией лечения обоих заболеваний – и миомы, и эндометриоза – является комбинированное воздействие – хирургическое и медикаментозное. После выполненного органосохраняющего оперативного лечения

необходимо назначить противорецидивную терапию, чтобы избежать повторного оперативного вмешательства [9].

В литературе широко обсуждается вопрос о последовательности этих методов, необходимости удаления небольших (до 3 см) миоматозных узлов, длительности гормональной терапии и выбора лекарственных средств [8].

По данным многих авторов, медикаментозная терапия может применяться в качестве самостоятельного метода, а также в до- и послеоперационном периоде. Основная ее цель – это уменьшение тяжести клинических симптомов, а в некоторых случаях – восстановление фертильности. Она предполагает применение лекарственных средств, так или иначе подавляющих продукцию эстрогенов: прогестагенов, производных этистерола и агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (аГРГ) [1, 6].

Известно, что длительное применение прогестагенов (медроксипрогестерона ацетат, неместран) приводит к формированию особого состояния – гипоэстрогенизма, которое вызывает атрофические измненения в эндометрии. Механизм действия антигонадотропинов (даназол) является довольно сложным и включает ингибирование стероидогенеза в яичниках и надпочечниках, взаимодействие с рецепторами андрогенов, прогестерона и глюкокорткоидов, а также с глобулином, связывающим кортикостероиды [8, 9]. Все эти эффекты вызывают гипоэстрогенное и гиперандрогенное состояние, ухудшающее условия роста эндометриоидных имплантантов и миоматозных узлов. Вместе с этим, терапия даназолом сопровождается многочисленными расстройствами, как системными, так и обменными, а также побочными эффектами гипоэстрогенизма и гиперандрогенизма. Известно, что регресс миомы и эндометриоза происходит в постменопаузальном периоде, когда наблюдается естественное снижение уровня эстрогенов в крови, нормализация эстроген-прогестероновых соотношений. Механизм действия аГРГ заключается в воздействии на гипофиз, что приводит к гипогонадотропизму в сочетании со значительным подавлением продукции эстрогенов и прогестерона в яичниках, что соответствует состоянию фармакологической менопаузы [10].

Следует подчеркнуть, что разработанные и применяемые в настоящее время схемы лечения предполагают длительное применение лекарственных средств, так как вероятность рецидивирования патологии сохраняется в течение всей жизни женщины [1, 4, 10]. Поэтому в нашей работе на этапе прегравидарной подготовки женщин с эндометриозом и миомой матки мы применяли лекарственное средство с оптимальной длительностью использования для женщин, желающих в последующем беременеть. Это лейпрорелина ацетат, который относится к группе аГРГ. При эндометриозе данное лекарственное средство показано в качестве основной терапии или дополнение к хирургическому лечению, включая облегчение боли и уменьшение патологических проявлений заболевания, а также может использоваться в комбинированной терапии с норэтиндрона ацетатом для первичного лечения эндометриоза и рецидивирующих симптомов (продолжительность лечения – не более 6 месяцев). При фибромиоме матки используется в качестве предоперационной подготовки к удалению миомы или гистерэктомии, а также для симптоматического улучшения состояния женщин в перименопаузе при отказе от хирургического вмешательства [4, 10].

В настоящее время в Республике Беларусь отмечается снижение женщин детородного возраста и, как следствие, уменьшение количества родов. Поэтому особую значимость приобретает поиск новых резервов для сохранения репродуктивного

здоровья женщин и обеспечения полноценной реализации генеративной функции в последующем.

Цель исследования: разработка и оценки эффективности прегравидарной подготовки пациенток с миомой матки в сочетании с генитальным эндометриозом после органосохраняющих операций.

Материалы и методы исследования. Проведено клинико-лабораторное обследование и лечение 60 женщин в возрасте от 22 до 42 лет, страдающих невынашиванием беременности на фоне миомы матки и эндометриоза. В исследование не включались женщины с гипертонической болезнью, ожирением, варикозным расширением вен различной локализации. Обследованные женщины были разделены на группы: 1 группа (n=20) – пациенты с аденомиозом в сочетании миоматозным узлом ≥4 см (1 и более миоматозных узлов). Назначалась предоперационная терапия: лейпрорелин ацетат по 3,75 мг 1 раз в 28 дней № 3 с последующим выполнением оперативного вмешательства в объеме: лапароскопия, миомэктомия или лапаротомия, миомэктомия, или лапароскопия в сочетании с резектоскопией; 2 группа (n=20) – аденомиоз с миоматозным узлом <4 см, не деформирующим полость матки; 3 группа – аденомиоз, сочетающийся с множественной миомой матки (узлы небольших размеров – <4см). Женщинам второй и третьей групп предоперационная подготовка не проводилась.

Всем пациенткам проводилось общеклиническое, лабораторное (общий и биохимический анализы крови, коагулограмма) обследование, ультразвуковое исследование (УЗИ) с цветным допплеровским картированием, выполненное на аппарате «Acuson X500» с помощью вагинального датчика частотой 7 МГц. При ультразвуковом исследовании, проводимом на 5–7 день цикла, оценивались величина, расположение миоматозных узлов, общий объем матки, состояние эндо-, миометрия, размеры и структурные особенности яичников; с помощью цветного допплеровского картирования изучалась гемодинамика в a. Ovaricae и a. Uterinae. Критерием качественной оценки состояния кровотока служил показатель систоло-диастолического соотношения (С/Д). Нормативные значения систоло-диастолического соотношения в a. uterinae 2,20–2,66, a. Ovaricae 2,89–3,35. Проводилось определение содержания гонадотропных (лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ)) и яичниковых гормонов (эстрадиол, прогестерон) в плазме периферической крови иммуноферментным методом (до, в процессе лечения и после его окончания), морфологическое исследование биоптатов и материала соскоба эндометрия, взятых на 22–24 дни менструального цикла с помощью аспирационной кюретки – пайпель. Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 10.0.

Результаты исследования и обсуждение. По нашим данным, у 22 обследованных нами женщин миома матки (размеры миоматозного узла ≥4 см (1 и более)) сочеталась с аденомиозом, у 18 – аденомиоз и наличие оного миоматозного узла, у 20 – аденомиоз и множественная миома матки (узлы небольших размеров – < 4см). Длительность течения заболевания колебалась от 1 года до 9 лет (в среднем около 5 лет). Анализ анамнестических данных показал, что из перенесенных заболеваний у обследуемых женщин наиболее часто встречались: хронический тонзиллит (46,8%), вегето–сосудистая дистония (15%), заболевания желудочно–кишечного тракта (28,3%), хронические заболевания верхних дыхательных путей (18,3%). Воспалительные заболевания матки и придатков отмечались у 10 (31,7%) пациенток (хронический

сальпингоофорит – 7, хронический эндометрит – 3). Более чем у половины женщин (75%) имелась дисфункция яичников, 17 пациенток страдали привычным невынашиванием беременности, 19 – вторичным бесплодием, у 24 женщин были спорадические выкидыши.

По нашим данным, клинические проявления заболевания выявлены у 88,3% пациенток: болевой синдром – у 26, меноррагии – у 15, ациклические кровянистые выделения – у 19 женщин. В 26 случаях отмечена вторичная анемия (Hb 92,3±1,3 г/л). Исследование уровня гормонов в крови женщин показало увеличение средних значений ЛГ (12,2±2,1 МЕ/л), нормальные или сниженные значения ФСГ (4,0±1,2 МЕ/л), абсолютную или относительную прогестероновую недостаточность (уменьшение содержания прогестерона до 10,1±3,1 нмоль/мл при уровне эстрадиола 506±18 нмоль/мл). Тесты функциональной диагностики свидетельствовали о недостаточности лютеиновой фазы менструального цикла в 96,7% случаев.

По данным ультразвукового исследования, размеры матки в начале лечения в среднем соответствовали величине 6–8 недельной беременности. При этом отмечалось преимущественно межмышечное расположение узлов (46 случаев), реже – субсерозное (9) и субмукозное (5). Оперативная лапароскопия предшествовала гормональной терапии в 29 случаях: диатермокоагуляция очагов эндометриоза – 12, консервативная миомэктомия – 17. Гистероскопия произведена 9 пациенткам по поводу железисто–кистозной гиперплазии эндометрия (7) и полипов эндометрия (9).

Морфологическое исследование биоптатов эндометрия выявило отставание секреторных преобразований эндометрия разной степени в 90% случае. Причем у 46,7% пациенток состояние эндометрия соответствовало ановуляторному циклу, о чем свидетельствовало наличие в микропрепаратах признаков пролиферативной фазы цикла, характеризующейся линейным ходом маточного эпителия с единичными устьями маточных желез, отсутствие их разветвлений и скудность секрета в них. В 35% случаях структура эндометрия свидетельствовала о недостаточности лютеиновой фазы с отставанием секреторных преобразований на 4–6 дней, на что указывали прямой ход желез, выходящих в просвет матки, отсутствие четкой щеточной каймы, преобладание в строме типичных фибробластов, малых лимфоцитов и новообразованных капилляров. У 21,7% пациенток выявлена гиперплазия эндометрия, при которой наблюдалось резко увеличенное количество разнообразных по форме и величине маточных желез, активная пролиферация желез и стромы эндометрия, а плотная, местами густая, отечная строма эндометрия была представлена овальными клетками также в состоянии активной пролиферации. Этим пациенткам была произведена гистероскопия с выскабливанием стенок полости матки.

Уже после первой инъекции лейпрорелина ацетата стойкая аменорея наступила у 96,7% пациенток, лишь в 1 случае наблюдались скудные кровянистые выделения из половых путей в течение первых двух недель. По нашим данным, у всех женщин через 1–2 месяца исчезли болевые ощущения, отмечалось восстановление гемоглобина у пациенток с исходной анемией (до 122,4±2,1 г/л). Результаты гормонального исследования через 2 недели после инъекции свидетельствовали о резком снижении уровней ЛГ, ФСГ (до 3,3±0,4 МЕ/л и 2,2±0,1 МЕ/л соответственно) и эстрадиола (до 137±11 нмоль/мл).

На фоне применения лейпрорелина ацетата наблюдалось резкое изменение кровоснабжения матки по данным допплерометрического картирования, что свидетельствует о наличии выраженного сосудистого спазма маточной и яичниковых

артерий, достигающего максимальных значений к концу 3 месяца и сохраняющегося почти на том же уровне до 6 месяца приема лекарственного средства, что, предположительно, может объясняться гипоэстрогенией.

По нашим данным, под влиянием лечения лейпрорелина ацетатом в течение трех месяцев происходило интенсивное уменьшение размеров матки. Средний объем матки через 3 месяца уменьшался в среднем на 50–65%, при этом ее размеры соответствовали нормальной или увеличенной до 5–6 недель беременности (таблица 1). Необходимость в консервативной миомэктомии возникла у 18,8% пациенток с субсерозно расположенными миоматозными узлами, которые наименее чувствительны к гормональной терапии.

Следует отметить, что подавление функции яичников и наступление псевдоменопаузы сопровождалось рядом минимальных побочных симптомов, характерных для климактерического синдрома: приливы жара, потливость, головные боли, сухость во влагалище. Тем не менее эти симптомы не потребовали отмены лекарственного средства. Для уменьшения интенсивности проявлений эстрогенной недостаточности назначались витаминные, седативные, гомеопатические средства.

Таблица 1 – Изменение объема матки у пациентов с миомой матки и эндометриозом в процессе лечения

Вид обследования	До лечения	После лечения	
		Через 3 мес.	Через 6 мес.
Объем матки ($см^3$)	372,6	183,2	110,5
Изменение, %		-50,8	-70,3

Все вышеуказанные симптомы имели временный характер и исчезали после отмены лекарственного средства. Исходные уровни гонадотропных, стероидных гормонов, гемодинамика сосудов матки и придатков восстанавливались через 1,5–2 месяца после отмены лейпрорелина ацетата. Однако по данным тестов функциональной диагностики, результатам гормонального и гистологического исследований у 19 (59,3%) пациенток отмечалась недостаточность лютеиновой фазы цикла. В этих случаях на этапе планирования беременности проводилась терапия дидрогестероном по 20 мг с 11 по 25 дни менструального цикла во вторую фазу цикла в течение 3 месяцев и в 7 случаях – индукция овуляции клостилбегитом. Необходимо отметить, что чем меньше был возраст пациентов, тем быстрее у них восстанавливалась функция яичников и состояние эндометрия.

Анализ течения беременности, наступившей у 86,7% пациенток (в 8 случаях были обнаружены дополнительные факторы бесплодия, такие как спаечная непроходимость маточных труб и неудовлетворительная спермограмма), показал, что ни в одном случае не наблюдалось увеличения миоматозных узлов. Учитывая исходные особенности гормонального фона, всем беременным проводилась профилактика невынашивания беременности гестагенами (назначался дидрогестерон), спазмолитическими и токолитическими лекарственными средствами, а также фетоплацентарной недостаточности (комплексы метаболитов, адаптогенов, витамины, актовегин) согласно клиническим протоколам.

По нашим данным, репродуктивные потери у наблюдаемых пациенток отсутствовали, что является показателем эффективности использованной нами схемы

для лечения миомы матки и эндометриоза у женщин с невынашиванием в анамнезе. Таким образом, прегравидарная подготовка женщин с невынашиванием беременности в анамнезе на фоне миомы матки и эндометриоза с использованием лейпрорелина ацетата, последующая коррекция гормональной функции яичников и структурных преобразований эндометрия дидрогестероном, а также рациональное ведение последующей беременности обеспечивают восстановление и реализацию репродуктивной функции.

На основании вышеизложенного, планирование беременности у этих женщин осуществляется следующим образом:

1. Выполнение УЗИ органов малого таза в периовуляторный период в 1 и 2а группах и установление толщины эндометрия:

– При М-эхо <8 мм назначается: 17β-эстрадиол с 1 по 16 дни менструального цикла в течение с индивидуальным подбором дозы, дидрогестерон 10 мг 2 раза в день с 16 по 25 дни менструального цикла, фолиевая кислота по 400 мкг в сутки, йодид калия по 200 мкг в сутки в течение 3 месяцев. Отсутствие наступления беременности – консультация репродуктолога и решения вопроса о вспомогательных репродуктивных технологиях (ВРТ);

– При М-эхо ≥8 мм выполняется прегравидарная подготовка: фолиевая кислота по 400 мкг в сутки, йодид калия по 200 мкг в сутки в течение 3 месяцев. Отсутствие наступления беременности – консультация репродуктолога и ВРТ.

2. Определение в сыворотке крови уровня антимюллерова гормона (АМГ):

– Если АМГ в пределах нормы – назначить: I этап: лейпрорелин ацетат по 3,75 мг 1 раз в 28 дней № 3; II этап: дидрогестерон 30 мг в сутки с 5 по 25 день менструального цикла в сочетании с фолиевой кислотой по 400 мкг и йодидом калия по 200 мкг в сутки в течение 3 месяцев.

– Если АМГ < нормы – консультация репродуктолога и ВРТ.

Таким образом, своевременное выявление и лечение миомы матки в сочетании с эндометриозом позволяет в ряде случаев избежать оперативного лечения, а прегравидарная подготовка женщин с эндометриозом и миомой матки позволяет запланировать полноценную беременность в максимально короткое время, оптимизировать фертильность, что вносит значительный вклад в сохранение и укрепление репродуктивного здоровья женщин и улучшения демографической ситуации.

Выводы:

1. Медикаментозное лечение миомы и эндометриоза у женщин, заинтересованных в сохранении детородной функции, позволяет в ряде случаев избежать оперативного лечения.

2. Гормональная терапия для лечения миомы матки и эндометриоза может применяться в качестве самостоятельного метода и в сочетании с хирургическим.

3. Выраженный терапевтический эффект и минимальное побочное действие дают основание для назначения лейпрорелина ацетата с последующей дидрогестероновой поддержкой для женщин с невынашиванием беременности в анамнезе, обусловленным эндометриозом и миомой матки.

4. Лечебный, социальный и экономический эффект предлагаемого нами метода связан с оптимизацией фертильности и со снижением частоты осложнений беременности.

5. Впервые предложенная новая схема прегравидарной подготовки женщин с эндометриозом и миомой матки позволяет подготовить женщину к полноценной беременности в максимально короткое время с минимизацией осложнений.

Литература

1. Адамян, Л.В., Кулаков, В.И., Андреева, Е.Н. Эндометриозы. Руководство для врачей. Изд. 2-е. – М.: Медицина, 2006. – 411 с.
2. Тихомиров, А.Л. Тактика лечения больных миомой матки / А.Л.Тихомиров, Ч.Г.Олейник, Д.М.Лубнин // Методические рекомендации. – Москва, 2007. – 16с.
3. Радецкая, Л.Е. Клиническая дифференциальная диагностика генитального эндометриоза / Л.Е. Радецкая, С.Н. Занько // Охрана материнства и детства. – 2002. – №3. – С. 78–81.
4. Клинико-биохимические особенности эндометриоза при хирургическом лечении / О.А. Пересада [и др.] // Здравоохранение. – 1998. – № 1. – С. 13–15.
5. Можейко, Л.Ф. Миома матки: этиопатогенез, течение беременности и родов / Л. Ф. Можейко, И.А. Гузей, К.В. Белонович // Охрана материнства и детства. – 2014. – № 1 (23). – С. 99–103.
6. Midterm Clinical and First Reproductive Results of a Randomized Controlled Trial Comparing Uterine Fibroid Embolization and Myomectomy / M.Mara [et al.] // CardioVascular and Interventional Radiology. – 2008. – Vol.31. – P.73–85.
7. The value of serological markers in the diagnosis and prognosis of endometriosis: a prospective case-control study / R. Socolov [et al.] // European Journal of Obstetric, Gynecology and Reproductive Biology. – 2011. – Vol. 154(2). – P.215–217.
8. Pregnancy Outcomes and Risk Factors for Uterine Rupture After Laparoscopic Myomectomy: A Single-Center Experience and Literature Review / Y.J.J. Koo [et al.] // Minim. Invasive. Gynecol. – 2015. – № 22. – P.1022–1028.
9. Бурлев, В.А., Волков, Н.И., Павлович, С.В. Влияние агониста гонадотропинрилизинг гормона на пролиферативную активность и апоптоз у больных с миомой матки // Проблемы репродукции. – 2003. – № 3. – С. 27–31.
10. Evaluation of serum and urinary angiogenic factors in patients with endometriosis / S.H.Cho [et al.] // Am. J. Reprod. Immunol. – 2007. – № 58. – P.497–504.

A METHOD OF PROVIDING MEDICAL ASSISTANCE TO WOMEN PLANNING PREGNANCY WITH ENDOMETRIOSIS AND UTERINE MYOMA

Gutikova L.V., Kukharchyk Y.V., Pavlovskaya M.A., Shulga A.V., Doroshenko E.M.

Grodno State Medical University,
Grodno, Belarus

Clinical and laboratory examination and treatment of 60 women aged 22 to 42 years suffering from miscarriage on the background of uterine fibroids and endometriosis were carried out. A method has been developed that can be used in a complex of medical services aimed at medical rehabilitation of women with a combination of uterine endometriosis (adenomyosis) and uterine fibroids, including a set of measures that allow planning pregnancy in this group of patients. The therapeutic, social and economic effect of the method is associated with the optimization of fertility and with a decrease in the frequency of pregnancy complications.

Keywords: endometriosis, fibroids, pregnancy planning.

Поступила 08.09.2022

УДК 618.5-089.888

АКУШЕРСКИЕ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ ПРИ ВАКУУМ-ЭКСТРАКЦИИ ПЛОДА

Дядичкина О.В., Фурс С.Д.

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

Резюме. В статье представлен анализ ранних неонатальных и послеродовых осложнений после проведения оперативного влагалищного родоразрешения с применением вакуум-экстрактора Kiwi (I группа, n=49 случаев) и стационарного вакуум-экстрактора с многоразовой силиконовой чашечкой Silc (II группа, n=55 случаев). Исследуемые группы были сопоставимы по сроку родоразрешения, показаниям к проведению вакуум-экстракции плода, антропометрическим данным новорожденных. Показано, что применение вакуум-экстрактора Kiwi способствует более быстрому извлечению плода, снижению частоты случаев рождения новорожденных в состоянии асфиксии средней и тяжелой степени тяжести.

Ключевые слова: вакуум-экстракция плода, ранние неонатальные осложнения, послеродовые осложнения.

Введение. Основной задачей современного акушерства является обеспечение благоприятного исхода беременности и родов для матери и плода. Процесс родов является ключевым этапом беременности, ассоциирован с развитием ряда критических акушерских ситуаций, которые требуют проведения быстрого и своевременного оперативного родоразрешения. В настоящее время основными методами оперативного родоразрешения являются: кесарево сечение, родоразрешение с применением вакуум-экстрактора, выходных акушерских щипцов. Вакуум-экстракция плода является родоразрешающей влагалищной операцией, которая выполняется на живом плоде во втором периоде родов при положении головки плода в узкой части или в плоскости выхода малого таза с применением специального прибора – вакуум-экстрактора, чашечка которого присасывается к предлежащей части плода за счет создания отрицательного давления. Основными показаниями для родоразрешения с применением вакуум-экстрактора являются острая гипоксия плода или усугубление хронической гипоксии плода, слабость потуг [1]. Согласно данным литературы, частота применения данной операции составляет от 2,8% до 16,7% от общего числа родов [1, 2].

Первое описание прототипа вакуум-экстрактора датируется серединой 19 века. В 1954 году Т. Мальмстрем разработал новую модель вакуум-экстрактора с набором металлических чашечек диаметром от 30 до 60 мм, высотой 15 и 20 мм. Данная модель в последующем получила широкое распространение в клинической практике при проведении влагалищного оперативного родоразрешения [3]. Основным недостатком металлической чашечки являлось травмирующее воздействие на головку плода. С 1970-х гг. начато производство и использование мягких полиэтиленовых и силиконовых чашечек. Преимуществом мягких чашечек стала простота использования их в клинической практике, уменьшение случаев травматизма матери и плода.

В 1990-е гг. в клиническую практику внедрены одноразовые вакуум-экстракторы с встроенными ручными насосами (Mystic II и Kiwi Omni Cup).

В настоящее время в акушерской практике для проведения операции вакуум-экстракции плода используются различные модели вакуум-экстракторов, которые различаются по форме и материалу чашечки, механизму вакуумной системы. Наиболее часто используют следующие системы для вакуум-экстракции плода:

– многоразовые силиконовые чашечки Silc диаметром 50 и 60 мм с рукояткой и вакуумной трубкой, которые можно подключать к стационарному вакуум-аспиратору или ручному вакуумному насосу;

– одноразовая система для вакуум-экстракции плода Kiwi (Clinical Innovation, США), состоящая из ручного вакуумного насоса, индикатора силы тракций, жесткой пластиковой чашечки Omni Cup диаметром 50 мм [4].

В литературе имеются немногочисленные данные, посвященные сравнению применения различных видов систем для вакуум-экстракции плода, их влиянию на перинатальные и акушерские исходы. В связи с этим представляется актуальным дальнейшее изучение данной проблемы.

Целью исследования: провести анализ ранних неонатальных и послеродовых осложнений при оперативном влагалищном родоразрешении с применением вакуум-экстрактора Kiwi и стационарного вакуум-экстрактора с многоразовой силиконовой чашечкой Silc.

Материалы и методы исследования. Проведён ретроспективный анализ 104 историй родов и историй развития новорожденных, родоразрешенных с применением вакуум-экстрактора в 2019–2021 гг. на базе учреждения здравоохранения «1-я городская клиническая больница» г. Минска, которое является учреждением III уровня по оказанию акушерско-гинекологической помощи. Доля оперативного влагалищного родоразрешения с применением вакуум-экстрактора в учреждении здравоохранения «1-я городская клиническая больница» в 2019 г. составила 1,2% случаев от общего количества родов, в 2020 г. – 2,15% родов, 2021 г. – 1,3% случаев. В среднем в год в стационаре родоразрешается 3500–3700 женщин.

Для оценки роли вакуум-экстракторов в развитии неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов пациентки были разделены на 2 группы: I группа – 49 пациенток, у которых операция вакуум-экстракции выполнена с применением вакуум-экстрактора Kiwi, II группа – 55 пациенток, при родоразрешении которых использовался стационарный вакуум-экстрактор с многоразовой силиконовой чашечкой Silc.

Результаты исследования обработаны с использованием программы Statistica 10.0. Для всех имеющихся выборок данных проверяли гипотезу нормальности распределения по критериям Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилка, а также путем построения гистограмм распределения. Поскольку количественные значения показателей не подчинялись нормальному распределению, анализ проводили методами непараметрической статистики. Количественные данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1–Q3), качественные – в виде процентного соотношения. Значимость различий в группах оценивалась с применением следующих статистических методов: для количественных данных применяли U-критерий Манна-Уитни, для качественных переменных – критерий χ^2. О взаимосвязи между показателями судили на основании расчета коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R). При всех видах статистического анализа различия считались значимыми при $p<0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Возраст пациенток на момент родоразрешения в I группе составил 28 (25–31) лет, во II группе – 28 (26–33) лет (p=0,676). Группы были сопоставимы по антропометрическим данным. У женщин I группы индекс массы тела до беременности был 26,8 (24,7–29,2) кг/м^2, во II группе – 28,8 (25,2–31,1) кг/м^2 (p=0,072). Срок беременности при родоразрешении в I группе составил 281 (276–283) день, во II группе – 280 (274–284) дней (p=0,925). Группы были сопоставимы по паритету беременности и родов. Первородящими в I группе были 95,9% женщин, во II группе – 96,4% (p=0,906), первобеременными – 77,6% и 78,2% пациенток соответственно (p=0,938). В ходе анализа не было выявлено различий по частоте и характеру соматической и гинекологической патологии. Так, у пациенток обеих групп в анамнезе преобладала следующая соматическая патология: миопия легкой и средней степени тяжести (42,8% и 29,1% случаев соответственно, p=0,143), заболевания щитовидной железы, сопровождающиеся гипотиреозом (14,3% и 10,9% случаев соответственно, p=0,603), хронический тонзиллит (14,3% и 16,4% случаев соответственно, p=0,769), хронический гастрит (14,3% и 14,5% случаев соответственно, p=0,970). Среди гинекологической патологии преобладали эктопия цилиндрического эпителия цервикального канала шейки матки (16,3% и 20,0% случаев соответственно, p=0,628), миома матки (8,3% и 7,3% случаев соответственно, p=0,865). В 2,1% случаев в I группе и в 1,8% случаев во II группе беременность наступила в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий (p=0,934).

В ходе проведенного исследования было установлено, что наиболее частыми осложнениями беременности у пациенток обеих группы были: угрожающий самопроизвольный выкидыш, воспалительные заболевания нижнего отдела генитального тракта неспецифической этиологии, острые респираторные вирусные инфекции верхних дыхательных путей, гестационная артериальная гипертензия (таблица 1).

Таблица 1 – Осложнения настоящей беременности, абсолютное число (%)

Осложнения беременности	I группа, n=49	II группа, n=55	p
Угроза прерывания беременности			
в I триместре	9 (18,4)	10 (18,1)	0,981
во II триместре	3 (6,1)	4 (7,3)	0,815
в III триместре	4 (8,1)	5 (9,1)	0,867
Острые респираторные вирусные инфекции			
в I триместре	11 (22,4)	14 (25,5)	0,720
во II триместре	10 (20,4)	10 (18,1)	0,774
в III триместре	2 (4,1)	5 (9,1)	0,309
Вагинит			
в I триместре	8 (16,2)	11 (20,0)	0,784
во II триместре	11 (22,4)	10 (18,1)	0,588
в III триместре	9 (18,4)	13 (23,6)	0,511
Анемия легкой степени			
в I триместре	0 (0,0)	1 (1,8)	0,343
во II триместре	4 (8,2)	5 (9,1)	0,867
в III триместре	2 (4,1)	5 (9,1)	0,309
Гестационная артериальная гипертензия	8 (16,2)	9 (16,4)	0,996
Преэклампсия умеренной степени	0 (0,0)	5 (9,1)	0,031
Плацентарная недостаточность	9 (18,4)	4 (7,3)	0,088

Преждевременный разрыв плодных оболочек был диагностирован у 30,6% беременных I группы и 38,2% женщин II группы (p=0,418), амниотомия была выполнена у 6,1% и 21,8% пациенток соответственно (p=0,023).

Исследуемые группы были сопоставимы по продолжительности родов. Так, первый период родов в I группе составил 480 (390–600) минут, во II группе 525 (405–620) минут (p=0,577), второй период – 45 (30–75) минут и 42 (25–77) минуты (p=0,634). В родах применялись как регионарные методы обезболивания (в I группе в 30,6% случаев, во II группе в 16,4% случаев, p=0,031), так и наркотические анальгетики (в I группе в 34,7% случаев, во II группе в 50,9% случаев, p=0,036).

Наложение чашечки вакуум-экстрактора производилось на головку плода, находящуюся в узкой части или в плоскости выхода малого таза. В 2,1% случаев в I группе и в 1,8% случаев во II группе вакуум-экстракция применялась для извлечения второго плода из двойни (p=0,934). Основными показаниями для проведения операции вакуум-экстракции плода во II периоде родов как в I, так и во II группе явились острая гипоксия плода, слабость потуг (таблица 2).

Таблица 2 – Показания к выполнению вакуум-экстракции плода, абсолютное число (%)

Показания к вакуум-экстракции плода	I группа, n=49	II группа, n=55	p
Острая гипоксия	30 (61,2)	37 (67,3)	0,520
Слабость потуг	13 (26,5)	12 (21,8)	0,575
Хроническая гипоксия плода, усугубление в родах	6 (12,2)	3 (5,5)	0,219
Укорочение потужного периода в связи с наличием соматической или акушерской патологии	0 (0,0)	3 (5,4)	0,097

Продолжительность операции вакуум-экстракции в I группе [5 (3–5) минут] была статистически значимо ниже, чем во II группе [5 (5–10) минут (p=0,014)]. Максимальная продолжительность операции как в I, так и во II группе не превышала 20 минут. Соскальзывание чашечки вакуум-экстрактора имело место только во II группе в 3 случаях (p=0,097), что потребовало наложения выходных акушерских щипцов. Согласно данным литературы, факторами риска неудачного применения вакуум-экстрактора плода являются: рост беременной меньше 150 см, возраст старше 35 лет, срок гестации свыше 41 недели, промежуток между началом эпидуральной анестезии и полным открытием шейки матки больше 6 ч, задний вид затылочного предлежания [5]. Анализируя данные нашего исследования, среди возможных причин неудачного применения вакуум-экстрактора можем выделить наличие заднего вида затылочного предлежания.

Новорожденные I и II группы были сопоставимы по антропометрическим показателям: вес и рост новорожденных в I группе составил 3400 (3070–3640) г и 52 (51–53) см, во II группе – 3500 (3240–3760) г и 53 (51–53) см (p>0,05). Результаты оценки новорожденных по шкале Апгар представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Оценка состояния новорожденных по шкале Апгар, абсолютное число (%)

Показатель	I группа, n=49	II группа, n=55	p
Оценка по шкале Апгар к 1 минуте:			
3–5 баллов	0 (0)	5 (9,1)	0,031
6–7 баллов	6 (12,24)	9 (16,36)	0,551
8–9 баллов	43 (88,76)	41 (74,55)	0,088
Оценка по шкале Апгар к 5 минуте:			
искусственная вентиляция легких	3 (5,88)	9 (16,36)	0,103
6–7 баллов	1 (2,04)	0 (0)	0,288
8–9 баллов	45 (91,84)	46 (83,64)	0,192

Как видно из таблицы 3, количество детей, рожденных в состоянии средней и тяжелой асфиксии, в группе с применением стационарного вакуум-экстрактора было статистически значимо выше (p=0,003). Выявлена слабая отрицательная корреляционная связь между продолжительностью операции вакуум-экстракции и состоянием новорожденных по шкале Апгар на 1 минуте (R=-0,222, p<0,05). Полученные данные можно объяснить особенностью конструкции вакуум-экстрактора Kiwi, который представляет готовую систему, состоящую из ручного вакуумного насоса, пластиковой чашечки с всасывающим катетером, что позволяет сократить время от момента начала принятия решения до момента выполнения вмешательства [4].

У всех новорожденных отмечались косметические дефекты кожи волосистой части головы. По частоте случаев родовой травмы группы были сопоставимы: кефалогематома была диагностирована в 24,5% случаев в I группе и в 30,9% случаев во II группе (p=0,467), перелом ключицы был выявлен в 2,0% и 3,6% новорожденных соответственно (p=0,628). Во II группе в 3,6% случаев были диагностированы субапоневратическая гематома, перелом теменной кости (p=0,178). По количеству детей, переведенных на второй этап выхаживания, группы были сопоставимы (I группа – 26,5% новорожденных, II группа – 34,5% новорожденных, p=0,377).

Объем кровопотери в родах и раннем послеродовом периоде в I группе составил 400 (300–500) мл, во II группе – 500 (400–550) мл (p=0,025), что свидетельствует о достоверном снижении кровопотери при использовании вакуум-экстрактора Kiwi. Акушерские осложнения в последовом и послеродовом периодах представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Осложнения в последовом и послеродовом периоде, абсолютное число (%)

Осложнения	I группа, n=49	II группа, n=55	p
Частичное плотное прикрепление плаценты	5 (10,2)	2 (3,6)	0,183
Дефект последа	1 (2,0)	2 (3,6)	0,628
Раннее послеродовое кровотечение	1 (2,0)	5 (9,1)	0,124
Гематома стенки влагалища	3 (6,1)	0 (0)	0,063
Разрыв стенки влагалища	6 (12,2)	7 (12,7)	0,941
Разрыв шейки матки	6 (12,2)	7(12,7)	0,941

Эпизиотомия проводилась в I группе в 93,9% случаев, во II группе – в 100% случаев (p=0,063).

Выводы. Таким образом, применение вакуум-экстрактора Kiwi при влагалищном оперативном родоразрешении сопровождалось более быстрым извлечением плода (в I группе – 5 (3–5) минут, во II группе 5 (5–10) минут, p=0,039), снижением случаев рождения новорожденных в асфиксии тяжелой и средней степени тяжести (в I группе – 0% случаев, во II группе – 9,1% случаев, p=0,031). Результаты проведенного исследования связаны с особенностями конструкции вакуум-экстрактора Kiwi, который состоит из ручного насоса, соединенного с чашечкой, что исключает необходимость сбора конструкции, повышает мобильность устройства и, соответственно, сокращает промежуток времени от момента принятия решения до момента выполнения вмешательства, что особенно важно при возникновении острой гипоксии плода во втором периоде родов. По частоте случаев родового травматизма группы сравнения не различались.

Литература

1. Murphy, D.J. Assisted Vaginal Birth / D.J. Murphy, B.K. Strachan, R.Bahl / BJOG. – 2020. – Vol. 127. – P. e70– e112.

2. Тараненко, И.В. Эпидемиологический анализ исходов малых акушерских операций / И.В. Тараненко, А.В. Любимова // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2020. – №19 (4). – С. 91–96.

3. An engineering perspective of vacuum assisted delivery devices in obstetrics: A review / D. Goordyal [et al.] // Proc. Inst. Mech. Eng. H. – 2021. – Vol. 235 (1). – P. 3–16.

4. Анализ перинатальных исходов и материнской заболеваемости при оперативном влагалищном родоразрешении с применением вакуум-экстракторов / М.А. Каганова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 10. – С. 92–99.

5. Subsequent pregnancy outcomes after failed vacuum-assisted delivery / G. Levin [et al.] // A. Obstet. Gynecol. – 2019. – Vol. 134 (6). – P. 1245–1251.

OBSTETRIC AND PERINATAL OUTCOMES DURING FETAL VACUUM EXTRACTION

Dziadzichkina V. V., Furs S. D.

Belarusian State Medical University,
Minsk, Belarus

The article presents an analysis of early neonatal and postpartum complications after operative vaginal delivery using a Kiwi complete vacuum delivery system (group I, n=49 cases) and a vacuum delivery system with a Silc silicone cup (group II, n=55 cases). The studied groups were comparable in terms of delivery time, indications for vacuum extraction of the fetus, anthropometric data of newborns. It has been shown that the use of the Kiwi complete vacuum delivery system contributes to faster fetal extraction and decrease in the frequency of newborns born in a state of moderate and severe asphyxia.

Keywords: vacuum extraction of the fetus, early neonatal complications, postpartum complications.

Поступила 14.10.2022

УДК 616.98:579.882.11:[615.37:578.245]

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИНДУКТОРА СИНТЕЗА ЭНДОГЕННЫХ ИНТЕРФЕРОНОВ В ТЕРАПИИ УРОГЕНИТАЛЬНОЙ ХЛАМИДИЙНОЙ ИНФЕКЦИИ

Жукова Н.П., Арестова И.М.

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

Резюме. В статье описаны клинико-иммунологические и микробиологические особенности урогенитального хламидиаза – самой частой бактериальной инфекции, передающейся половым путем, приводящей к развитию воспалительных заболеваний органов малого таза, к бесплодию. Ведущая роль в лечении урогенитального хламидиоза принадлежит антибактериальным препаратам, однако при длительно текущих воспалительных процессах такое лечение не оказывает столь благотворного воздействия. Принимая во внимание патогенетические механизмы персистирования урогенитального хламидиоза, связанные с нарушением регуляции различных звеньев иммунитета, для коррекции указанных нарушений широко используется индуктор эндогенного интерферона – циклоферон. Представлены материалы многочисленных исследований, посвященных эффективности лечения урогенитального хламидиаза циклофероном; описаны спектры биологической активности, оптимальные дозы, режимы и способы его применения.

Ключевые слова: урогенитальный хламидиаз, иммунитет, индуктор эндогенного интерферона, циклоферон.

Введение. По данным ВОЗ, ежегодно в мире до 90 млн человек заболевают урогенитальным хламидиозом (УГХ). Урогенитальная хламидийная инфекция – самая частая бактериальная инфекция, передающаяся половым путем, широко распространенная среди молодежи. Пик заболеваемости УХ приходится на возраст 15–25 лет. У 40% женщин нелеченная хламидийная инфекция приводит к развитию воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ), и у каждой четвертой из них – к бесплодию [1, 3, 10].

Хламидийная инфекция занимает отдельное место среди инфекций, передающихся половым путем (ИППП), в силу целого ряда особенностей:

– внутриклеточное паразитирование, что объединяет хламидии с вирусами, при этом хламидии не способны синтезировать АТФ и полностью зависят от энергетических ресурсов клетки, т. е. в процессе паразитирования разрушают ее полностью;

– наличие клеточной оболочки объединяет хламидии с бактериями; обладающими тропизмом к цилиндрическому эпителию определенных органов (мочеполовые органы, конъюнктива);

– наличие уникального жизненного цикла (особенность структуры и наличие уникального жизненного цикла хламидий позволяют на настоящий момент определить их как суперпатоген).

Последние исследования указывают также на наличие, помимо двух известных форм возбудителя – элементарного тельца (ЭТ) и метаболически активного внутриклеточного ретикулярного тельца (РТ), ряда атипичных промежуточных L-форм, обладающих очень слабой способностью к антигенному раздражению иммунокомпетентных клеток. Это приводит к длительной персистенции возбудителя и хроническому течению воспалительного процесса. Кроме того, промежуточные L-формы не реагируют на антибактериальную терапию, но они чувствительны к γ-интерферону, фактору некроза опухоли, комплементу и интерлейкину-1. Этот факт, по данным ряда исследователей, может являться причиной развития рецидивов заболевания и длительной персистенции хламидий [10].

В настоящее время получены убедительные доказательства того, что первичная хламидийная инфекция приводит к существенной активации различных звеньев иммунной системы, хотя и не способна создать стойкий иммунитет к последующей инфекции.

Безусловно, ведущая роль в лечении урогенитального хламидиоза принадлежит антибактериальным препаратам, действующим внутриклеточно, учитывая особенности хламидийной инфекции. Однако при персистирующей инфекции назначение антибактериальных препаратов не целесообразно, т. к. в этом состоянии C. trachomatis не проявляют метаболическую активность, а эффективные против этих микроорганизмов антибиотики оказывают лишь бактериостатическое действие. В этих случаях рекомендуется коррекция выявленных нарушений иммунного статуса.

В связи с этим возрастает интерес врачей различных специальностей к лекарственным средствам (ЛС), оказывающим воздействие на иммунитет. На современный фармакологический рынок проникает огромное количество препаратов, которым реклама приписывает иммунокорригирующие свойства. Они все чаще без достаточных оснований и бесконтрольно используются в медицинской практике, что в дальнейшем приводит к осложнению течения основного заболевания и резистентности к проводимой терапии. Успехи, достигнутые в области иммунных биотехнологий, дали возможность разработать ЛС с иммунотропной активностью – иммуномодуляторы. К истинным иммуномодуляторам относятся ЛС, которые в терапевтических дозах восстанавливают функции иммунной системы, нормализуя показатели всех звеньев иммунитета.

Иммуномодуляторы классифицируются по механизму действия и происхождению. В первом случае они подразделяются по преимущественному действию на опеределенные типы иммунных клеток: Т- или В-лимфоциты, фагоциты, антиген-презентирующие клетки. Следует иметь в виду, что иммуномодуляторов с избирательным действием на иммунную систему не существует, поэтому можно говорить лишь о преимущественном эффекте соответствующего иммуномодулятора в отношении той или иной группы клеток иммунной системы. Это связано с тем, что регуляция всех иммунных процессов осуществляется с помощью цитокинов, действие которых всегда является плейотропным [3, 4, 5].

Назначение с лечебной или профилактической целью при заболеваниях, связанных с нарушениями иммунитета, препаратов химической или биологической природы, обладающих иммунотропной активностью (лечебный эффект связан с их преимущественным или селективным действием на иммунную систему человека), называется иммунотерапией, а препараты могут быть разделены на четыре большие группы [2, 3, 4]: иммуномодуляторы (ИМ), иммунокорректоры (иммуномодуляторы

«точечного» действия), иммуностимуляторы (средства, усиливающие иммунный ответ), иммунодепрессанты (средства, подавляющие иммунный ответ). Любой иммуномодулятор, избирательно действующий на соответствующий компонент иммунитета (фагоцитоз, клеточный или гуморальный иммунитет), будет в той или иной степени оказывать воздействие и на все другие компоненты иммунной системы. Тем не менее при назначении иммунотропных препаратов следует придерживаться некоторых подходов и критериев назначения этих препаратов.

Основными требованиями для иммуномодулирующих препаратов являются:

– наличие у данного препарата иммуномодулирующего или иммуностимулирующего свойства;

– клинически доказанная высокая противовирусная и противовоспалительная эффективность, безопасность, безвредность;

– отсутствие привыкания, отсутствие побочных и канцерогенных эффектов;

– иммуномодуляторы не должны вызывать чрезмерную сенсибилизацию и индукцию иммунопатологических реакций, а также не должны потенцировать её у других медикаментов.

Основными показаниями к назначению иммуномодуляторов при воспалительных заболеваниях женских половых органов (ВЗЖПО) является индуцированная или спонтанная вторичная иммунная недостаточность, клинически проявляющаяся следующими особенностями:

– склонность к активно протекающим инфекционно-воспалительным процессам любой локализации, особенно обусловленным микробными ассоциациями; частые рецидивы, длительное и вялое течение заболеваний; персистенция инфекции;

– резистентность к лечению традиционными средствами;

– преобладание в качестве возбудителей оппортунистических или условно-патогенных микроорганизмов, а также патогенной флоры с атипичными биологическими свойствами;

– наличие множественной устойчивости к этиотропным средствам;

– при отсутствии эффекта от 1–2 курсов антибактериальной терапии [3, 6, 9].

Ведущая функция в формировании иммунитета принадлежит интерферонам, являющимся важнейшим компонентом врожденной неспецифической защиты организма от инфекций. Интерфероны представляют собой семейство белков местной (аутокринной и паракринной) регуляции, которые способны активировать внутриклеточные процессы и межклеточные взаимодействия, обеспечивающие устойчивость к вирусным инфекциям, усиливающие врожденный и приобретенный иммунные ответы, модулирующие процессы развития и гибели нормальных и опухолевых клеток.

Главная особенность системы интерферона – способность быстро активироваться и мгновенно реагировать на чужеродные патогены (вирусы и бактерии). Именно от своевременности активации системы интерферона зависит исход заболевания. При патологических состояниях изменяется соотношение уровней циркулирующего и индуцированного интерферона, а также способность лейкоцитов периферической крови продуцировать интерфероны-α и -β (ранние интерфероны, обладающие противовирусной активностью) и интерферон-γ (поздний, иммунный интерферон).

Основные эффекты ИФН, которые он осуществляет во взаимодействии с другими цитокинами, можно разделить на противовирусный, противомикробный,

антипролиферативный и иммуномодулирующий. Перечисленные эффекты, присущие ИФН, делают их универсальным фактором неспецифической резистентности, обеспечивающим защиту организма от чужеродной информации. Кроме непосредственного действия на системы репродукции вирусов, ИФН являются важными медиаторами иммунитета, что позволяет отнести их к семейству регуляторных цитокинов [2, 3, 5, 9].

Учитывая естественную способность всех микроорганизмов избегать воздействия факторов иммунной системы восприимчивого организма и этиотропных препаратов, приспосабливаться к изменениям окружающей среды, проблема резистентности может стать глобальной и заставить искать новые способы борьбы с инфекционными болезнями. Одним из решений является поиск средств воздействия на различные звенья иммунитета. Наиболее перспективно использовать соединения, обладающие многоуровневой неспецифической активацией клеток врождённого иммунитета, что позволяет расширить спектр возбудителей, при которых они могут быть применены уже на ранней стадии инфекционного процесса.

К подобным средствам может быть отнесён отдельный класс высоко- и низкомолекулярных природных и синтетических соединений, получивший название индукторов эндогенного интерферона (ИЭИ). Индукторы интерферона (ИФН) имеют ряд преимуществ перед экзогенными ИМ, активизируя в организме синтез собственных интерферонов, которые не обладают антигенной активностью. При этом выработка анти-ИФН антител не индуцируется, зато включаются механизмы защиты органов и тканей от избытка ИФН, что очень важно при длительном лечении [8, 9].

Циклоферон (ЦКФ) – один из наиболее хорошо изученных индукторов эндогенного интерферона. Основными клетками, выделяющими ИФН после введения ЦКФ являются макрофаги, Т- и В-лимфоциты. ЦКФ обладает прямым и опосредованным (через выработку ИФН) иммунотропным эффектом, активирует Т-лимфоциты и МК-клетки, нормализует баланс между СБ4+- и СБ8+-клетками, снижает уровень В-лимфоцитов в периферической крови, повышает синтез высокоаффинных антител, а также синтез и активность α-ИФН. Кроме того, ЦКФ активирует фагоцитоз, способствует повышению чувствительности нейтрофилов к другим иммунокорректорам и экспрессии антигенов. Он является индуктором синтеза мРНК для ИФН, интерлейкинов 1, 2, 6; индуцирует смешанный (Th1/Th2) тип иммунного ответа [3, 7, 8].

Принимая во внимание патогенетические механизмы персистирования урогенитального хламидиоза и высокую эффективность ИЭИ в регуляции различных звеньев иммунитета, для коррекции указанных нарушений широко используется циклоферон.

Цель исследования: провести обзор литературных данных и практического опыта по эффективности применения индуктора эндогенного интерферона Циклоферона в терапии урогенитальной хламидийной инфекции.

Материалы и методы исследования. Проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по направлениям: клинические, иммунные и микробиологические особенности урогенитальной хламидийной инфекции; современные классификация и клиническая фармакология иммунотропных препаратов; основные показания и возможности применения препаратов интерферона и его индукторов в лечении наиболее проблемных персистирующих урогенитальных инфекций. Для написания данного обзора был осуществлен поиск источников

в отечественных и зарубежных публикациях международных систем поиска (PubMed/MEDLINE, eLibrary, и пр.), которые были опубликованы в период с 2002 по 2020 г.г. В обзор были включены источники с результатами оригинальных исследований, статьи из рецензируемой литературы и руководств для врачей и периодических изданий, собственный клинический опыт.

Результаты исследования и обсуждение. В настоящее время основой иммунотерапии при урогенитальном хламидиозе является интерферонотерапия, что неудивительно, поскольку интерфероны как естественные факторы неспецифической защиты организма и медиаторы иммунитета обладают самым широким спектром действия. Иммуномодулирующим препаратом выбора при персистирующей хламидийной инфекции является циклоферон.

Цель лечения: оптимизация эффективности терапии всех форм лабораторно подтвержденной хламидийной инфекции и профилактика осложнений (женского бесплодия, внутриутробных инфекций новорожденных).

Мы предлагаем следующую схему лечения УГХ.

Этапы лечения:

I этап:

– иммунокорригирующие препараты с учетом состояния иммунной системы, за 3–5 дней до начала антибактериальной терапии (АБТ); продолжительность курса не менее 2 недель;

– противопротозойные препараты (за 3–5 дней до начала АБТ).

II этап:

– антибиотикотерапия с использованием препаратов группы макролидов (10 дней), затем АБТ с использованием препаратов тетрациклинового ряда или фторхинолонов (10 дней);

– противомикотические средства;

– препараты для санации слизистой оболочки генитального тракта.

III этап:

– препараты для коррекции иммунитета слизистой оболочки генитального тракта (интерфероны, пробиотики).

Циклоферон: применяется внутримышечно (инъекционная форма – 12,5% раствор в ампулах по 2,0 мл). Режимы, способы применения и дозы циклоферона: пПо 2 мл 12,5% раствора внутримышечно на 1, 2, 4, 6 и 8-й дни лечения (базовый курс) с последующим (при необходимости) продолжением курса терапии с введением препарата на 10, 12, 14, 16 и 18-й дни лечения. Суточная терапевтическая доза составляет 6–10 мг/кг массы тела. Через 2–3 недели при необходимости возможно повторение курса лечения.

Заключение. Ближайшие и отдаленные клинические наблюдения показали, что применение Циклоферона в этапном комплексном лечении больных с персистирующим УГХ повышает/превышает этиотропную эффективность антибактериальной терапии, что подтверждается полной элиминацией микробного агента и положительной динамикой клинических проявлений инфекционного процесса. Даже длительное применение ЦКФ отличается хорошей переносимостью. Использование препарата в комплексном лечении больных с УГХ значительно повышает его клинико-иммунологическую и микробиологическую эффективность.

Литература

1. Володина, Т.А., Саськова, П.В., Иванова, Е.В. Урогенитальный хламидиоз: современное состояние вопроса (обзор) // Фармация и фармакология. – 2014. – № 6 (7). – С.66–73.

2. Григорян, С.С., Романцов, М.Г., Петров, А.Ю. Интерферониндуктивная активность и продукция интерферонов под влиянием солей акридонуксусной кислоты // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2014. – Т. 77. – № 11. – С. 16–19.

3. Довлетханова, Э.Р. Возможность применения иммуномодуляторов в комплексном лечении ВЗОМТ // Медицинский совет. – 2012. – № 12. – С.84–86.

4. Иммунотерапия. Руководство для врачей / Под ред. Р.М. Хаитова, Р.И. Атуаллаханова, А.Е. Шульженко. 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – С. 142–148.

5. Кособуцкая, С.А., Золотарева, С.Н. Иммунопрофилактика острых респираторных инфекций у детей // Вестник новых медицинских технологий. – 2016. – № 3. – С. 189–193. – DOI: 10.12737/21408.

6. Кузнецова, И.В., Бурчаков, Д.И., Алимбаева, Г.Н. Адьювантная и альтернативная терапия в акушерстве и гинекологии: учеб. пособие. – Индекс Мед Медия, 2018. – 454 с.

7. Мазина, Н.К., Шешунов, И.В., Мазин, П.В. и др. Клиническая эффективность иммуномодулятора Циклоферона (таблетки) при вирусных инфекциях органов дыхания: результаты систематического обзора и метаанализа // Терапевтический архив. – 2017. – № 11. – С. 83–91.

8. Методические рекомендации. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей. – Министерство здравоохранения РФ. – Версия 2 (03.07.2020). – 73 с. – garant.ru/products/ipo/prime/doc/74232682.

9. Савенкова, М.С., Караштина, О.В., Шабат, М.Б. и др. Интерфероновый статус и выбор индукторов интерферонов у часто болеющих детей // Детские инфекции. – 2016. – № 15(2). – С. 45–51. – DOI: 10.22627/2072-8107-2016-15-2-45-51.

10. Хрянин, А.А. К вопросу о лечении хронической урогенитальной хламидийной инфекции / А. А. Хрянин, С. Г. Лыкова // Сиб. журн. дерматол. венерол. – 2001. – № 2. – С. 30–33.

PROSPECTS FOR THE USE OF ENDOGENOUS INTERFERON SYNTHESIS INDUCER IN THE TREATMENT OF UROGENITAL CHLAMYDIAL INFECTIONS

Zhukova N.P., Arestova I.M.

Educational Institution
«Vitebsk State Medical University of the Order of Friendship of Peoples»,
Vitebsk, Belarus

The article describes clinical, immunological and microbiological features of urogenital chlamydia, the most common bacterial sexually transmitted infection leading to the development of pelvic inflammatory diseases and infertility. The leading role in the treatment of urogenital chlamydia belongs to antibacterial drugs, but in case of long-term inflammatory processes such treatment does not have such a beneficial effect. Taking into account pathogenetic mechanisms of persistence of urogenital chlamydia associated with impaired regulation of various immunity parts, endogenous interferon inducer – cycloferon – is widely used for the correction of these disorders. The authors present the materials of numerous studies devoted to the efficacy of urogenital chlamydia treatment with cycloferon; they describe the spectrum of its biological activity, optimal doses, regimens and methods of its administration.

Keywords: urogenital chlamydia, immunity, endogenous interferon inducer, cycloferon.

Поступила 14.10.2022

УДК 616-074/.078:[618:616-036.81]

КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ В АКУШЕРСТВЕ

Зубовская Е.Т.[1], Курлович И.В.[1], Римашевский В.В.[2], Богомолов А.Н.[1], Силява В.Л.[1], Бобович А.А.[3], Вилькоцкий Е.А.[2]

[1] ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» Министерства здравоохранения Республики Беларусь,
[2] ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
[3] Государственный комитет судебно-медицинских экспертиз,
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. В статье изложена информация для специалистов отделений анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии, которым приходится анализировать лабораторные показатели применительно к состоянию пациента, что требует широкого кругозора и безотлагательной их интерпретации.

Ключевые слова: критические состояния, лабораторные показатели, акушерство, беременность.

Критическое состояние – крайняя степень любого заболевания, для которого характерны тяжелые расстройства жизненно важных систем организма (в первую очередь сердечнососудистой и дыхательной), требующие экстренной интенсивной терапии. В основе любого критического состояния лежат прогрессирующая гипоксия. Характерной чертой любого критического состояния является его необратимость без проведения правильных экстренных реанимационных мероприятий.

Критические состояния встречаются в хирургии, акушерстве и гинекологии, при тяжелых сочетанных травмах, ожоговой болезни, остром повреждении почек, печени, острых панкреатитах, ДВС-синдроме и др.

У пациента, находящегося в критическом состоянии, требуется многократный лабораторный мониторинг показателей, отражающих функцию поврежденных органов и систем. Из всего многообразия лабораторных показателей необходимо выбрать те тесты, которые в течение короткого периода могут предоставить необходимую информацию о состоянии пациента, находящегося в критическом состоянии. Ключевым фактором, определяющим последовательное нарушение гомеостаза, является кислородный дисбаланс, наблюдаемый в различной степени у всех пациентов, находящихся в критическом состоянии. В связи с этим клинико-диагностическая лаборатория (экспресс-лаборатория), расположенная вблизи отделений анестезиологии, реанимации (далее – ОАРИТ) и должна быть оснащена анализаторами кислотно-основного состояния (далее – КОС), системы гемостаза, включая интегральную оценку системы гемостаза (тромбоэластометрия), автоматические гематологические и биохимические анализаторы, а также приборы для экспресс-диагностики.

Перечень тестов, указывающих на угрозу жизни невелик, и касается, в основном, уровня глюкозы, гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, показателей КОС, калия, натрия, кальция, тестов гемостаза, определение группы крови. Однако для оценки состояния пациента требуются и обычные наиболее часто выполняемые показатели –

общий анализ крови и мочи, ферментный спектр и другие биохимические показатели – общий белок, альбумин, билирубин, креатинин, мочевина, спектр параметров острофазного ответа и другие.

Одновременно проводятся лабораторные показатели**,** характеризующие газообмен в легких и кислотно-основное состояние. Определяется осмоляльность плазмы и мочи, коллоидно-осмотическое давление плазмы крови, а также исследуются показатели гемостаза: активированное частичное тромбопластиновое время (далее – АЧТВ), протромбиновое время (далее – ПВ), тромбиновое время (далее – ТВ), фибриноген, количество тромбоцитов и их функциональные свойства, Д-димер, антитромбин III, тромбоэластометрия и др.

Лабораторные исследования проводятся в дополнение к клинической картине заболевания и оценке тяжести пациента, находящегося в критическом состоянии (таблица 1).

Таблица 1 – Критические величины некоторых лабораторных исследований, требующие проведение интенсивной терапии

Лабораторные показатели	Критическая величина
Гемоглобин	< 50 г/л
Гематокрит	< 25 % или > 60 %
Лейкоциты	< $2{,}0\times10^9$/л у нового пациента или разница в $1{,}0\times10^9$/л по сравнению с предыдущим анализом при уровне $4{,}0\times10^9$/л > $50{,}0\times10^9$/л у нового пациента Наличие незрелых клеток (гранулоцитарного ряда)
Тромбоциты	< $20{,}0\times10^9$/л или > $1000{,}0\times10^9$/л
Мочевина Креатинин Клиренс (С мл/мин) Билирубин Тропонин Т Тропонин I КК-МВ Кальций Глюкоза Фосфор Калий Натрий	> 28,0 ммоль/л; > 35,0 требуется гемодиализ > 400 мкмоль/л; > 1200,0 требуется гемодиализ < 10 мл/мин, требуется гемодиализ > 300 мкмоль/л (новорожденные) > 0,1 нг/мл > 0,5 нг/мл > 6 % общей активности КК < 1,5 ммоль/л или >3,2 ммоль/л < 2,22 ммоль/л или >27,75 ммоль/л < 0,32 ммоль/л < 2,5 ммоль/л или >6,0 (6,5) ммоль/л < 120 ммоль/л или >160 ммоль/л
Бикарбонаты pO_2 pH pCO_2 SO_2	< 10 ммоль/л или >40 ммоль/л < 40 мм рт. ст. < 7,2 или >7,6 < 20 мм рт. ст. или >70 мм рт.ст. < 95%

Время для выполнения срочных исследований зависит от имеющегося оборудования в клинико-диагностической лаборатории (далее – КДЛ).

Рекомендуемое время для выполнения срочных исследований представлено в таблице 2 (Меньшиков В.В., 2010; Камышников В.С., 2013).

Таблица 2 – Примерные нормы расчета времени на выполнение неотложных исследований

Вид исследования	Рекомендуемый срок выполнения, мин
Показатели газообмена и кислотно-основного состояния крови (pH, pCO_2, SO_2. PO_2, BE)	5
Электролиты (калий, натрий, кальций, магний)	5
Группа крови, резус-фактор	5–10
Лейкоциты, гемоглобин, гематокрит, эритроциты, тромбоциты	5–10
Глюкоза, лактат	5–10
Креатинин, мочевина	10
Основные показатели гемостаза (АЧТВ, ПВ, МНО, ТВ, фибриноген, Д-димер)	40–45 – все показатели 10–15 – Д-димер
Тропонины	10–15
Прокальцитонин	10–15

Критические состояния в акушерско-гинекологической практике включают в себя массивную кровопотерю, тромбоэмболические осложнения, тромботическую микроангиопатию (далее – ТМА), преэклампсию, гнойно-септические осложнения и др.

Акушерская ТМА включает преэклампсию, эклампсию, гемолитико-уремический синдром (далее – ГУС), HELLP синдром, катастрофический антифосфолипидный синдром (далее – КАФС), острую жировую дистрофию печени и другие, а также осложнения, которые нередко сопутствуют ТМА – ДВС-синдром, сепсис, массивные кровотечения. Развитие ТМА в подавляющем большинстве случаев является причиной критических состояний в акушерстве.

В последнее время наблюдается увеличение частоты преэкламсии за счет тяжелых форм, чему способствует увеличение частоты соматических заболеваний в популяции женщин репродуктивного возраста: болезни почек, эндокринопатии, артериальная гипертензия, отягощенная наследственность по преэклампсии, анемия, наследственные тромбофилии, многоплодная беременность, тромбоцитопения, варикозное расширение вен, гемангиомы органов малого таза и других органов. Достаточно высок потенциальный риск тромботических осложнений во время беременности и в послеродовом периоде у пациенток с дефицитом антитромбина III, гомозиготной мутацией в гене протромбина, фактора V Лейден и их сочетанием.

Общий (клинический) анализ крови помогает врачу выявить характерные признаки анемии (сниженное число эритроцитов, сниженная концентрация гемоглобина и гематокрита, ретикулоцитоз). Необходимо учитывать, что при обезвоживании (дегидратация) число эритроцитов (далее – RBC), концентрация гемоглобина (далее – HGB) и величина гематокрита (далее – HCT) будут завышены, а при гипергидратации эти показатели будут снижены, хотя абсолютное количество их остается в пределах нормы. Увеличение объема плазмы – обычное физиологическое проявление беременности, так что беременность сопряжена с небольшим снижением RBC, HGB, HCT.

Гемоглобин – основной компонент эритроцитов, его следует оценивать вместе с RBC, HCT и эритроцитарными индексами (MCV, MCH, MCHC). Ложное завышение HGB может быть связано с высоким лейкоцитозом, гиперосмолярностью плазмы,

внутрисосудистым гемолизом, гиперлипидемией и гипербилирубинемией, карбоксигемоглобином более 10% в плазме крови.

MCV (средний объем эритроцита) менее 80 фл оценивается как микроцитоз (железодефицитные и сидеробластные анемии, анемии при хронических заболеваниях, талассемии, гемоглобинопатии и др.), более 98 фл, как макроцитоз (мегалобластная и апластическая анемии, тяжелая гемолитическая анемии, миелодиспластический синдром и др.)

Значительное увеличение числа ретикулоцитов наблюдается при гемолитических анемиях, гемолизе эритроцитов и может быть при скрытом кровотечении.

При острой анемии, вызванной кровотечением, число эритроцитов и концентрация гемоглобина остаются неизменными в первые часы в связи с одновременной потерей плазмы крови, а затем происходит их снижение, величина гематокрита при анемии становится меньше 30%.

Анемия легкой и средней степени тяжести среди беременных женщин встречается в 54,5% случаев. Для беременных женщин с ТМА характерным признаком является микроангиопатическая неиммунная гемолитическая анемия (содержание гемоглобина менее 100 г/л), причиной анемии является механическое повреждение эритроцитов в микрососудах вследствие дисфункции эндотелия и образования тромбоцитарных микротромбов.

Важным показателем при оценке общего анализа крови является количество тромбоцитов (далее – PLT), уменьшение количества клеток может приводить к кровотечению. При нормальной их функции геморрагический синдром развивается при уровне тромбоцитов менее 30 – 50×10^9/л, при снижении их количества до 15×10^9/л возникают угрожающие для жизни спонтанные кровотечения.

Тромбоцитопения является диагностическим лабораторным критерием ТМА (преэклампсия, эклампсии, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, HELLP синдром). Пороговое значение количества тромбоцитов при ТМА составляет 100×10^9/л.

Тромбоцитоз несет риск повышения свертываемости крови и проявляется тромбозами. Повышенное количество тромбоцитов (легкий или умеренный тромбоцитоз 400 – 1000×10^9/л) может наблюдаться при стрессе, вызванном операцией, травмой, при хроническом воспалении или большой кровопотере. Высокий тромбоцитоз – признак тяжелых злокачественных заболеваний костного мозга.

Риск тромбозов становится реальным, если количество тромбоцитов достигает 1000×10^9/л и более. Тромбоциты функционально близко связаны с сосудистой стенкой, прежде всего с эндотелием. В артериальных сосудах тромбоциты составляют основу тромба (белый тромб), в венозном русле превалирует фибриновая сеть с попавшими в нее эритроцитами (красный тромб). На фоне тромбозов и тромбоэмболий развивается функциональная недостаточность органов и систем. Повышенный риск тромботических осложнений у женщин может сохраняться в течение 12 недель после родов.

У беременных частыми изменениями в гемограмме является лейкоцитоз в пределах 14 – 18×10^9/л. При оценке лейкоцитарной формулы всегда следует учитывать не только процентное выражение клеток, но и абсолютное их количество.

Умеренный лейкоцитоз (реактивный, доброкачественный) часто является защитной реакцией клеток на инфекцию, воспаление или другое повреждение ткани. Выраженный лейкоцитоз (часто до 50×10^9/л и более) обычно встречается при злокачественных заболеваниях крови.

Независимо от вида лейкоцитоза в крови пациентов преобладает один из пяти типов лейкоцитов. Наиболее часто наблюдается нейтрофилез (более 70–72% или более 6,5–7,0×10^9/л). Для беременных женщин характереным признаком является невысокий нейтрофилез.

Высокий нейтрофилез обусловлен острыми бактериальными инфекциями, вызванными стафилоккоками и стрептококками и сопровождается дегенеративными изменениями нейтрофилов (токсогенная зернистость, гиперсегментация ядер, анизоцитоз) сдвигом лейкоцитарной формулы влево до единичных миелоцитов.

Уменьшение количества лейкоцитов и нейтропения (менее 50–52% или менее 1,5×10^9/л) может быть перераспределительная (переохлаждение, невроз, упадок общего тонуса, гипертонический криз и др.). Легкая нейтропения – характерный признак вирусных инфекций (грипп, вирусный гепатит, ВИЧ-инфекция). При массивной бактериальной инфекции в редких случаях отмечается выраженная нейтропения, при апластической анемии – тяжелая нейтропения. Нейтропения встречается у беременных.

Необходимо обращать внимание как на нейтрофилез со сдвигом формулы, так и на абсолютное число лимфоцитов, являющихся показателем состояния иммунной системы, подавление которой коррелирует со степенью белковой недостаточности. Реактивный лимфоцитоз частый признак инфекционного мононуклеоза, достигает 10–30×10^9/л) с нормализацией к 1–2 месяцам. Менее выраженный лимфоцитоз наблюдается при цитомегаловирусных инфекциях, токсоплазмозе, ветрянке, коклюше, туберкулезе, вирусных гепатитах, ранних стадиях ВИЧ-инфекции.

Лабораторные исследования гемостаза у пациентов, находящихся в критическом состоянии, занимают ведущее место. Для наблюдения за состоянием гемостаза и эффективности проводимой терапии требуется динамический мониторинг показателей системы гемостаза.

Нормальный гемостаз в первую очередь зависит от двух факторов:

1) адекватного числа нормально функционирующих тромбоцитов;

2) нормально функционирующего свертывающего каскада – плазменных белков (факторов) и их активации.

Большинство плазменных факторов синтезируется в печени и их количество зависит от нормальной функции печени, адекватного поступления витамина К с пищей и его всасывания при нормальной флоре желудочно-кишечного тракта.

Коагулограмма в практике интенсивной терапии позволяет выявить и проследить в динамике механизм нарушений сосудисто-тромбоцитарного или коагуляционного звеньев гемостаза. Базисные тесты – АЧТВ (АПТВ), ПВ, концентрация фибриногена, число тромбоцитов. Эти тесты часто дополняются исследованием концентрации Д-димера, антитромбина III, уровня анти-Ха активности, протеинов С и S.

АЧТВ – используется для выявления гипер- и гипокоагуляционного сдвига. Тест широко применяется в клинике, прежде всего как предоперационная оценка риска развития кровотечения и мониторинг введения нефракционированного гепарина (далее – НФГ) с оценкой $R_{АЧТВ}$, а также при тромбозах, тромбоэмболиях, ДВС-синдроме, диагностике гемофилии. Удлинение АЧТВ указывает на преобладание гипокоагуляции, укорочение – клинического значения не имеет.

Большинство препаратов гепаринового ряда, кроме НФГ, не влияют на результат АЧТВ, поэтому для контроля терапии низкомолекулярными гепаринами (далее – НМГ) и терапевтической концентрации НМГ, а также терапии прямыми ингибиторами фактора Ха (ривариксибан и аналоги), что требуется при неотложной терапии

определять тест на активность анти-Ха. Время взятия крови для определения данного теста должно быть на пике уровня НМГ после подкожного введения, то есть через 3 или 4 часа, причем всегда соблюдать одно время взятия крови. Поскольку препараты гепаринового ряда связываются с антитромбином необходим контоль антитромбина III.

Фибриноген – белок, предшественник фибрина, составляющий основу сгустка (тромба). Этот показатель гемостаза используется для предоперационного обследования и в послеоперационный период.

Минимальная концентрация фибриногена в плазме крови, необходимая для формирования сгустка, составляет 0,5–0,7 г/л, для оперативной терапии – не менее 2,5 г/л. Обследование беременных женщин в разных триместрах свидетельствует о повышении концентрации фибриногена в III триместре (до 8,0–8,5 г/л). Клиническое значение у беременных имеет снижение уровня фибриногена в результате его повышенного потребления при кровотечении, во II–III стадии острого ДВС-синдрома, гемодилюции, снижении белково-синтетической функции печени.

ПВ с учетом международного нормализованного отношения (далее – МНО) в ОИТР используется для контроля за лечением пациентов антикоагулянтами непрямого действия (антагонисты витамина К, нарушающие конечный этап синтеза факторов протромбинового комплекса – II, V, VII, X).

Удлинение ПВ наблюдается при недостаточности одного или нескольких факторов протромбинового комплекса – гипопроковертинемия (дефицит VII фактора), гипопротромбинемия (дефицит II фактора), а также гипофибриногенемия (дефицит I фактора в пределах 1 г/л).

Чувствительным маркером способности крови к гиперкоагуляции и эндогенного фибринолиза является Д-димер. Д-димер во время беременности постепенно возрастает, достигая максимума (1500–2500 нг/мл) к родам, сохраняется повышенным в течение первых 2–3 суток, затем постепенно снижается. Тест служит маркером ДВС-синдрома, тромбофилии и используется для мониторинга в динамике проводимой терапии.

В клинической практике, особенно в интенсивной терапии, важным является быстрая и комплексная оценка баланса гемостаза при проведении гемостатического или противотромботического лечения. Таким требованием отвечают тромбоэластография (ТЭГ) и тромбоэластометрия (ТЭМ). Оба метода не имеют принципиальной разницы, как по методу исследования, так и по интерпретации результатов.

Тесты биохимического исследования крови.

Определение белкового спектра и его коррекция является важным показателем в оценке состояния пациентов ОАРИТ. У лиц, находящихся в тяжелом состоянии, усиливается катаболизм с выраженным распадом белка, приводя к гипопротеинемии – сниженное количество общего белка, альбумина и трансферрина и др. Пациент в тяжелом состоянии получает энергию из собственных запасов жира, гликогена и внутриклеточных белков, что приводит к белково-энергетической недостаточности.

Нарушение белков сыворотки у женщин с осложнениями беременности, связанных с ТМА выявлено: общего белка менее 58 г/л у 42,5%, альбумина менее 20 г/л у 20%, трансферрина менее 39 мкмоль/л у 42,5%, гаптоглобина менее 0,35 мг/дл у 27,5% женщин.

Концентрация альбумина менее 22–24 г/л сопровождается снижением коллоидно-осмотического давления плазмы крови и развитием отеков. Внутрисосудистый гемолиз,

являющийся причиной неиммунной гемолитической анемии при ТМА, сопровождается значительным снижением концентрации гаптоглобина в плазме крови. При выраженном гемолизе гаптоглобин может совсем не определяться.

В современном стационаре для диагностики острого воспалительного процесса проводится исследование белков острой фазы воспаления. Наиболее часто определяемым показателем является С-реактивный белок (далее – СРБ). У наблюдаемых нами пациенток с осложнениями концентрация СРБ была повышена в пределах 12,8–89,3 мг/л в 40 % случаев.

При угрожающих для жизни состояниях, одним из которых является сепсис, высоким диагностическим и прогностическим потенциалом обладает прокальцитонин (далее – ПК). ПК четко коррелирует с выраженностью воспалительного процесса и риском развития септического шока. При концентрации ПК в пределах 0,5–2,0 нг/мл («серая зона») имеется умеренно выраженный воспалительный процесс, рекомендуется повторить анализ в течение 6–24 ч для оценки риска сепсиса. Концентрация ПК более 2,0 нг/мл свидетельствует о высоком риске тяжелого сепсиса, при концентрации ПК 10 нг/мл и более развивается тяжелый системный воспалительный процесс с бактериальным сепсисом или септическим шоком, часто ассоциирован с синдромом полиорганной недостаточности.

Вирусные и грибковые инфекции или воспалительная реакция неинфекционного происхождения аутоиммунного или аллергического характера, инфаркт миокарда протекают без повышенного уровня ПК или с небольшим повышением.

В настоящее время предложен новый маркер синдрома системного воспалительного процесса – пресепсин, который в сравнении с прокальцитонином обладает более высокой клинической специфичностью и более ранним повышением в крови при бактериальных инфекциях. На сегодняшний день многие КДЛ не обеспечены в полной мере исследованием данного показателя.

Главным источником энергии для обеспечения жизнедеятельности организма являются углеводы, которые при нормальном кислородном балансе (аэробный гликолиз) поставляют энергию в виде 38 моль аденозинтрифосфата (АТФ), а при дефиците кислорода (анаэробный гликолиз) – всего лишь 2 моль АТФ. Основной потребитель глюкозы головной мозг, который не способен синтезировать и депонировать глюкозу и всецело зависит от ее поступления из крови. Минимальный уровень глюкозы в крови для обеспечения энергетических потребностей мозга составляет около 3,0 ммоль/л.

В здоровом организме колебания глюкозы в крови в течение суток не натощак находятся в пределах 3,5–8,0 ммоль/л. Глюкоза является осмотически активным веществом, и при повышении ее уровня в кровь поступает вода их тканей, что приводит к относительной дегидратации. Почки начинают выводить глюкозу с мочой, когда ее уровень в плазме крови превышает 10,0–11,0 ммоль/л (почечный порог). Критические значения уровня глюкозы находится в пределах <2,2 ммоль/л и >25 ммоль/л. Тяжелая гипогликемия, особенно у младенцев, ассоциируется с высоким риском повреждения головного мозга. Тяжелая гипергликемия может быть следствием острых жизнеугрожающих осложнений сахарного диабета.

Врачу-анестезиологи-реаниматологу нередко приходится встречаться с крайней степенью нарушений углеводного обмена – коматозными состояниями при сахарном диабете: кетоацидотическая, гиперосмолярная (некетоновая), лактацидотическая (молочнокислый ацидоз) и гипогликемическая комы. Кетоацидотическая кома является

наиболее частым и тяжелым острым осложнением при сахарном диабете I типа и сопровождается гипергликемией (выше 14 ммоль/л) и кетонемией. В подавляющем большинстве случаев у беременных сахарный диабет I типа имеется исходно, то есть до беременности (предгестационный).

Эти состояния требуют постоянного мониторинга гликемии, а также уровня гликированного гемоглобина.

Острое повреждение почек практически часто сопровождает критические состояния, особенно ГУС, ТТП, что вызывает необходимость контроля уровня сывороточного креатинина, диуреза, скорости клубочковой фильтрации (далее – СКФ), протеинурии. Оценка функции почек при беременности, связанной с ТМА, диагностируется на основании нарастание уровня креатинина > 90 мкмоль/л и/или более 25% увеличения по сравнению с исходным значением. ГУС – это ТМА с поражением преимущественно почек и потенциально неврологическим и сердечным поражением и может быть связан с различными типами повреждения эндотелиальных клеток. Атипичный ГУС вызывается нарушением регуляции альтернативного пути белков системы комплемента. В тоже время при ГУС могут встречаться различные внепочечные проявления.

Ферменты являются индикаторами повреждения клеток, поскольку практически все они синтезируются и функционируют внутриклеточно.

С практической точки зрения к ферментам печени относят аланин- и аспартатаминотрансферазы (далее – АЛТ и АСТ), щелочную фосфатазу (далее – ЩФ) гаммаглутамилтранспептидазу (далее – ГГТП), она же гаммаглутамилтрансфераза (ГГТФ). Однако эти ферменты присутствуют не только в печени, но и в других тканях – ГГТП в поджелудочной железе и почках, ЩФ в костной ткани, кишечнике и плаценте, АСТ в миокарде, АЛТ в почках, хотя и в меньших концентрациях. Поэтому оценивать активность ферментов необходимо в сопоставлении с клинической картиной заболевания.

У беременных женщин с преэклампсией, эклампсией и HELLP синдромом характерным является повышение печеночных ферментов.

ЛДГ – фермент гликолиза, высокая активность содержится в эритроцитах, сердечной и скелетных мышцах, почках печени. С точки зрения ТМА определение ЛДГ имеет особое значение, так как ЛДГ является характерным признаком гемолиза.

Маркеры повреждения миокарда.

Учитывая дисфункцию органов и развитие функциональной недостаточности (острое повреждение почек, патология печени и сердечно-сосудистой системы), у беременных с тяжелыми осложнениями могут наблюдаться повреждения миокарда. Основными маркерами повреждения сердечной мышцы являются миоглобин, тропонин Т (далее – TnT) и тропонин I (далее – TnI) общая креатинкиназа (далее – КК) и чувствительный, специфичный для миокапда изофермент МВ-фракция КК.

Миоглобин (референтное значение: женщины 0–106 нг/мл; мужчины 0–155 нг/мл) обеспечивает транспорт кислорода в миоциты скелетных мышц и миокарда, при любом повреждении мышц поступает в кровоток. При инфаркте миокарда миоглобин повышается через 1,5–6 часов после повреждения миокарда и к 5-му часу повышен практически у 100% пациентов.

Тропонин TnT и тропонин TnI – специфические белки миокада, участвующие в мышечном сокращении, повышаются через 4–7 часов после острого сердечного приступа с максимальным повышением к 14–24 часам и нормализацией к 6–8 суткам.

TnI в отличие от TnT не повышается при почечной недостаточности, острых панкреатитах.

Высокочувствительный тропонин (далее – hs-cTn) – маркер любых повреждений миокарда (ишемия, воспаление, интоксикация) позволяет диагностировать мелкоочаговые инфаркты миокарда.

Референтные значения: TnT – менее 0,1 нг/мл; TnI – 0,5 нг/мл;

hs-cTn – женщины 13,8–17,5 нг/мл; мужчины – 29,9–39,2 нг/мл.

Фракция МВ-КК (референтное значение менее 20 Е/л или менее 5 мкг/л) повышается через 4–8 часов после острого сердечного приступа с максимальным подъемом к 12–14 часам и возвращением к норме на 3 сутки.

Д-димер – маркер активации системы гемостаза, характеризует образование фибрина и его лизис, отражает состояние тромбообразования в организме. Референтное значение Д-димера – менее 500 нг/мл либо 0–0,5 мкгFEU/мл). Маркером сердечной недостаточности признан предсердный натрийуретический пептид (далее – BNP), синтезируемый в мышечных клетках, характеризует систолическую и диастолическую функцию миокада. BNP – это мощный вазодилятатор. В ответ на увеличение напряжения миокарда и давления в левом желудочке сердца повышается BNP и его предшественник проBNP. Референтное значение BNP 0–100 пг/мл.

Референтные значения указанных показателей значительно различаются в зависимости от реагентов и аппаратуры.

Анализ газов крови. Анализ газов крови PO_2 (парциальное давление кислорода) и PCO_2 (парциальное давление углекислого газа – двуокись углерода) позволяет оценить эффективность газообмена в легких. В артериальной крови величины обозначены как PaO_2 и $PaCO_2$.

$PaCO_2$ зависит от альвеолярной вентиляции, интенсивность которой регулируется в жестких пределах. Увеличение $PaCO_2$ (гиперкапния) всегда свидетельствует о снижении альвеолярной вентиляции.

PaO_2 – это величина, которая не отражает содержание кислорода в крови, она дает лишь представление только о свободных, несвязанных молекулах кислорода. В реальности практически все молекулы O_2 связаны с гемоглобином (Hb). PaO_2 – это движущая сила, заставляющая кислород связываться с гемоглобином, т.е. приводящая к сатурации Hb кислородом (SO_2).

В связи с этим содержание O_2 в крови определяется двумя параметрами:

1) концентрация гемоглобина, которая отражает способность крови к переносу O_2;

2) сатурация гемоглобина кислородом SO_2 (насыщение кислородом любой крови), которую можно измерить с помощью датчика (пульс-оксиметр). Например, SO_2 = 99%, это значит, что свободный O_2 составляет 1%, а связанный с гемоглобином – 99%. Когда сатурация гемоглобина кислородом SO_2 приближается к максимальной, дальнейшее увеличение PO_2 не увеличивает значимо содержание O_2 в крови.

Нарушения газобмена способствует развитию гипоксии, гипоксемии и нарушению оксигенации.

Гипоксия – любое состояние, при котором ткани получают недостаточно кислорода для поддержания нормального аэробного метаболизма. Она может быть вызвана гипоксемией или нарушением кровоснабжения тканей (ишемия). Гипоксия часто сопровождается лактатацидозом, поскольку клетки вынуждены переходить на анаэробный метаболизм. Высокий уровень лактата (норма 0,4 – 1,5 ммоль/л) указывает на тканевую гипоксию (шок, кровопотеря, ОПН, сепсис, синдром длительного

сдавления, отравление метанолом, салицилатпми). Анемическая гипоксия связана со значительным снижением концентрации гемоглобина.

Гипоксемия – любое состояние, при котором снижено содержание O_2 в артериальной крови. Она может быть результатом нарушения оксигенации, снижения содержание гемоглобина (анемия) или сниженной способностью Hb связывать кислород (например, присутствие угарного газа).

Основные причины дыхательных нарушений: пневмония, приступ астмы, легочная эмболия, острый респираторный дистресс-синдром, пневмоторакс, фиброзирующий альвеолит, отек легких, хронические обструктивные заболевания легких усталость дыхательных мышц, перелом ребер, кифосколиоз, отравления опиатами/бензодиазепином, посторонний предмет в дыхательных путях, нервно-мышечные заболевания, обструктивное апноэ во сне.

Симптомы гиперкапнии: спутанность сознания, тремор пальцев при разгибании кисти, теплые конечности, сонливость, скачущий пульс, головная боль.

Гипервентиляция вызывает снижение $PaCO_2$ (гипокапния) и соответствующий рост pH. Основные причины: первичные (возбуждение (психогенное), гипоксемия, отравление салицилатами, лихорадка, боль или недомогание, заболевания ЦНС); вторичные (цирроз печени, метаболический ацидоз).

Нарушение оксигенации – гипоксемия, возникшая в результате нарушения переноса O_2 из легких в кровь, она проявляется снижением PaO_2 (< 80 мм рт. ст.; < 10,7 кПа). Например, PaO_2 = 8,5 кПа (63,5 мм рт. ст.), т. е. нарушена оксигенация, но если Hb и сердечный выброс в норме, SaO_2 >90%, т. е. доставка O_2 к тканям не нарушена.

Падение PaO_2 ниже 8кПа (60 мм рт. ст.) приводит к выраженному снижению SO_2 и, следовательно, снижению содержания O_2.

Рост $PaCO_2$ приводит к падению pH. При дыхательных нарушениях рост $PaCO_2$ часто указывает на усталость дыхательных мышц, что является угрожающим знаком и требуется кислородная поддержка, например, ИВЛ.

Кислотно-основное состояние обеспечивает протекание жизнедеятельности и находится в жестких пределах – 7,35–7,45. Так как сохранение нормальных значений pH крови является важнейшей задачей, организм старается корригировать любые нарушения pH. Компенсация заключается в восстановлении нормального соотношения **бикарбонат: PCO_2**. Первичные респираторные нарушения, при которых меняется PCO_2, компенсируются за счет регуляции при помощи метаболического компонента – бикарбоната. Метаболические нерушения, при которых изменяется концентрация бикарбоната, компенсируются за счет респираторного компонента – PCO_2.

Падение pH (pH <7,25) показывает, что компенсаторные механизмы не справляются и это является неотложным состоянием. pH < 7,35 = ацидемия > 7,45 = алкалемия.

Нарушения КОС:

$PaCO_2$ повышен = дыхательный ацидоз

$PaCO_2$ понижено = дыхательный алкалоз

HCO_3^- повышен = метаболический алкалоз

HCO_3^- понижен = метаболический ацидоз

PaO_2> 10,6 кПа или >80 мм рт. ст., от него зависит сатурация Hb кислородом.

$PaCO_2$ (норма 4,7–6,0 кПа или 35–45 мм рт. ст.), прямо пропорционально содержанию CO_2 в крови.

SO_2 > 96 % норма, отражает, насколько используется способность крови к переносу O_2.

$HCO_{3\ -акт}$ бикарбонат (норма 22–28 ммоль/л), высокий уровень указывает на метаболический алкалоз, низкий – на метаболический ацидоз.

Среди электролитов Na^+ и K^+ формируют основную часть внутри- и внеклеточного пула макроэлементов. Na^+ (норма 135–145 ммоль/л) поддерживает осмолярность внеклеточной жидкости.

Концентрация натрия в сыворотке крови менее 125 ммоль/л свидетельствует о росте количества свободной воды в организме, которое вызывает отек клеток головного мозга как причину стойкого угнетения сознания. Гипернатриемия и гипергликемия вызывают кому посредством снижения содержания в клетках головного мозга свободной (без катионов натрия) воды. Гипернатриемия более 150 ммоль/л сопровождается увеличением осмолярности плазмы и снижением осмолярности мочи.

Нарушение баланса K^+ (норма 3,5–5,5 ммоль/л) вызывает нервно-мышечные расстройства, нарушение сердечной деятельности.

Магний (норма ионизированного 0,7–1,05 ммоль/л) регулятор сосудистого тонуса, низкая концентрация внеклеточного магния коррелирует с величиной артериального давления. Гипомагниемия часто вызывает гипокалиемию и гипокальциемию. Повышение магния отмечается при почечной недостаточности, гипотиреозе, лактат-ацидозе.

Нарушение обмена Cl^- ведет к развитию отеков (норма 95–105ммоль/л). Нарушения кальциевго обмена проявляется как гипо- , так и гиперкальциемией (норма иониз Ca^{2+}1,0–1,25 ммоль/л).

Заключение. Специалистам отделений анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии приходится анализировать лабораторные показатели применительно к состоянию пациента, что требует широкого кругозора и безотлагательной их интерпретации.

Литература

1. Шанин, В.Ю. Патофизиология критических состояний. – СПб. : ЭЛБИ СПБ., 2003. – 436 с.
2. Дементьева, И.И. Лабораторная диагностика и клиническая оценка нарушений гомеостаза у больных в критическом состоянии / И.И. Дементьева. – М., 2007. – 161 с.
3. Кутырева, Ю.Г., Труханова, И.Г. Коматозные состояния. Интенсивная терапия коматозных состояний. – Самара, 2013.– 176 с.
4. Клиническая лабораторная диагностика (методы и трактовка лабораторных исследований): учеб. пособие / под ред. проф. В.С. Камышникова. – М.: МЕДпресс-информ, 2015. – 720 с.
5 Буланов, А,Ю. Тромбоэластография в современной клиничнской практике. Атлас ТЭГ. – М.: НЬЮДИАМЕД, 2015. – 116 с.
6. Сапичева, Ю.Ю. Анализы глазами реаниматолога / Ю.Ю. Сапичева В.Л. Кассиль; под. ред. А.М. Овезова. 3-е изд. доп. и перераб. – М.: МЕДпресс-информ, 2016. – 224 с.
7. Тромботические микроангиопатии в акушерской практике / А.Д. Макакцария [и др.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 304 с.
8. Курлович, И.В. Наследственные тромбофилии и беременность / И.В. Курлович, Л.Ф. Можейко // Медицинские новости. – 2018. – №5. – С. 3–7.
9. Диагностическое значение лабораторных показателей. Особенности детского возраста: практ. пособие / Е.Т. Зубовская [и др.]; под общ. ред. К.У. Вильчука. 2-е изд, испр. и доп.– Минск: БГУФК, 2021. – 664 с.
10. Кишкун, А.А. Справочник заведующего клинико-диагностической лабораторией / А.А. Кишкун. 3-е изд. доп. и перераб. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 912 с.
11. Современный подход к оценке состояния системы гемостаза в акушерской практике. Диагностика наследственных тромбофилий и медицинская профилактика венозных тромбоэмболических осложнений: пособие для врачей / сост. Курлович И.В., Зубовская Е.Т., Панкратова О.А., Римашевский В.В., Богомолов А.Н., Белуга М.В., Дашкевич Э.В. – Минск: «Проня-Плюс», 2022. – 48 с.

CLINICAL SIGNIFICANCE OF LABORATORY DIAGNOSTICS INDICATORS IN CRITICAL CONDITIONS IN OBSTETRICS

Zubovskaya E.T.[1], Kurlovich I.V.[1], Rimashevsky V.V.[2], Bogomolov A.N.[1], Silyava V.L.[1], Bobovich A.A.[3], Vilkotsky E.A.[2]

[1] State institution «Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child»,
[2] GUO «Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education»,
[3] State Committee of Forensic Medical Examinations,
Minsk, Belarus

The article provides information for specialists in the departments of anesthesiology, resuscitation and intensive care, which include an analysis of laboratory parameters in relation to the patient's condition, which requires a broad outlook and their urgent combination.

Key words: pregnancy, laboratory parameters, obstetrics, pregnancy.

УДК 618.3/.6:612.015.3-008.9

АКУШЕРСКИЕ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ У ПАЦИЕНТОК С НАРУШЕНИЕМ ЖИРОВОГО ОБМЕНА

Коршикова Р.Л.[1], Савицкая В.М.[1], Акулич Н.С.[1], Дядичкина О.В.,[1] Федотова Э.В.[2], Пожидаева В.В.[2]

[1] Учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет»,
[2] УЗ «1-я городская клиническая больница»
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) охарактеризовала тенденцию к росту ожирения во всем мире как «глобальную эпидемию», представляющую серьезную угрозу для здоровья населения. Ведение беременности и родов у пациенток с нарушением жирового обмена представляют актуальную проблему в современном акушерстве.

В работе представлены результаты изучения особенностей течения беременности, родов и их исхода для матери и плода в зависимости от степени нарушения НЖО беременной на основании ретроспективного анализа 148 историй родов. Полученные данные свидетельствуют о негативном влиянии ожирения на акушерские и перинатальные исходы.

Ключевые слова: ожирение, беременность, родоразрешение, кесарево сечение, осложненные роды.

Введение. Распространенность ожирения во всем мире заметно возросла за последние несколько десятилетий, и Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) охарактеризовала эту тенденцию как «глобальную эпидемию», представляющую серьезную угрозу для здоровья населения [1]. Материнское ожирение в настоящее время

считается одним из наиболее часто встречающихся факторов риска, наблюдаемых в акушерской практике [2]. Беременные женщины с ожирением сталкиваются со многими проблемами, начиная с периода зачатия и заканчивая послеродовым периодом. Они подвержены повышенному риску осложнений как для матери, так и для плода, включая гестационный диабет, гипертензию, преэклампсию, врожденные аномалии, мертворождение, макросомию плода, вероятность выполнения кесарева сечения, венозную тромбоэмболию, раневые осложнения, трудности с грудным вскармливанием, послеродовую депрессию, послеродовую задержку веса и неонатальный синдром [3].

Цель исследования: оценить течение беременности и исходы родов для матери и плода у пациенток нарушениями жирового обмена (НЖО) различной степени тяжести

Материал и методы исследования. Ретроспективно проанализированы истории родов 148 пациенток с нарушениями жирового обмена различной степени тяжести. В зависимости от ИМТ пациентки были разделены на 3 группы: НЖО 1 (ИМТ 25–30) – 63 пациентки (43%), НЖО 2 (ИМТ 30–40) – 53 (36%), НЖО 3 (ИМТ 40 и более) – 32 (21%). Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программного обеспечения MS Excel 2010. «STATISTICA 10.0». Статистически значимыми принимали различия при $p < 0,05$

Результаты исследования и их обсуждение. В исследовании оценивался средний возраст пациенток, который составил в первой группе 30,4±5,5 лет, медиана – 30 лет. Во второй группе средний возраст пациенток 32,4±5,3 лет, медиана – 33 года, а в третьей – средний возраст пациенток 32,2±5,2 лет, медиана – 32 года. Частота экстрагенитальной патологии была значительно выше в группе НЖО 3. Пациентки в группе НЖО 3 достоверно ($p<0,05$) чаще по сравнению с пациентками имевшими НЖО 1 имели хроническую артериальную гипертензию, хронические ЛОР-заболевания (рисунок 1).

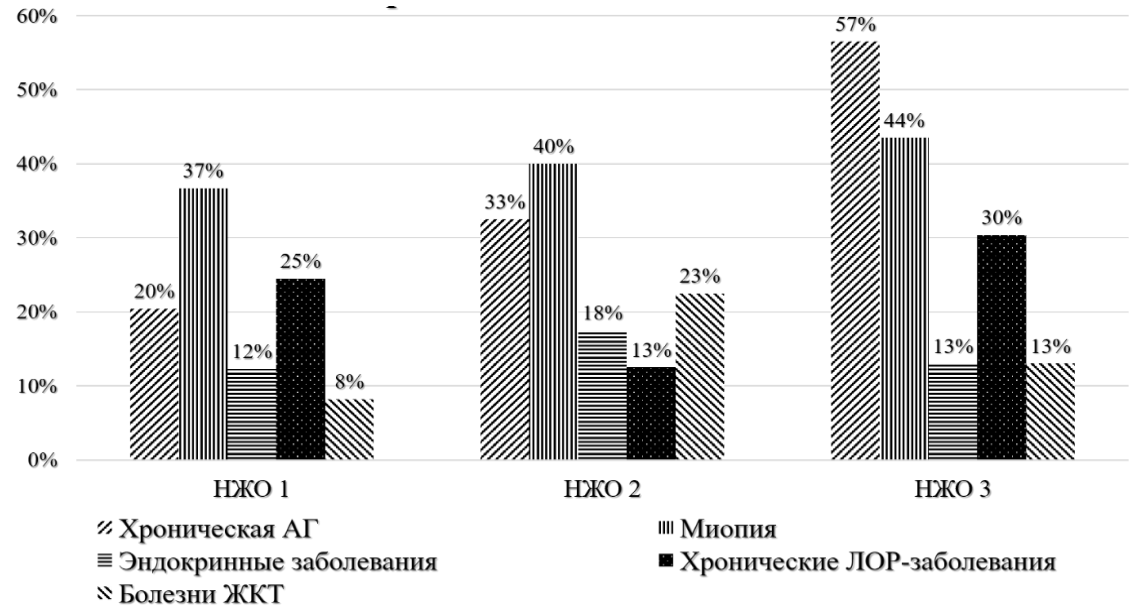


Рисунок 1 – Структура экстрагенитальной патологии

Течение родов у пациенток с НЖО имело некоторые особенности и нами было замечено, что с увеличением ИМТ повышается частота преждевременных родов (в группе НЖО 1–2%, НЖО 2–5%, НЖО 3–8%). Длительность течения беременности и родов в различных группах существенно не имела различий (таблица 1).

Таблица 1 – Длительность течения беременности и родов

Показатели	НЖО 1	НЖО 2	НЖО 3
Средний срок длительности беременности	276,6±1,17 дней	273,4±1,15 дней	273,2±1,79 дней
Средняя общая длительность родов	7ч 36 мин	7 ч 6 мин	7ч 36 мин

Частота кесарева сечения (КС) оказалась достоверно выше (p <0,05) в группе НЖО 3 (68%), особенно выполненных в плановом порядке. Среди основных показаний к плановому КС выявлены: наличие рубцов на матке (41%), крупный плод (22%), отсутствие эффекта при незрелости родовых путей – 9%. Показаниями к экстренному КС – усугубление ХФПН (32%), дистресс плода (26%), клинически узкий таз (16%) (рисунок 2).

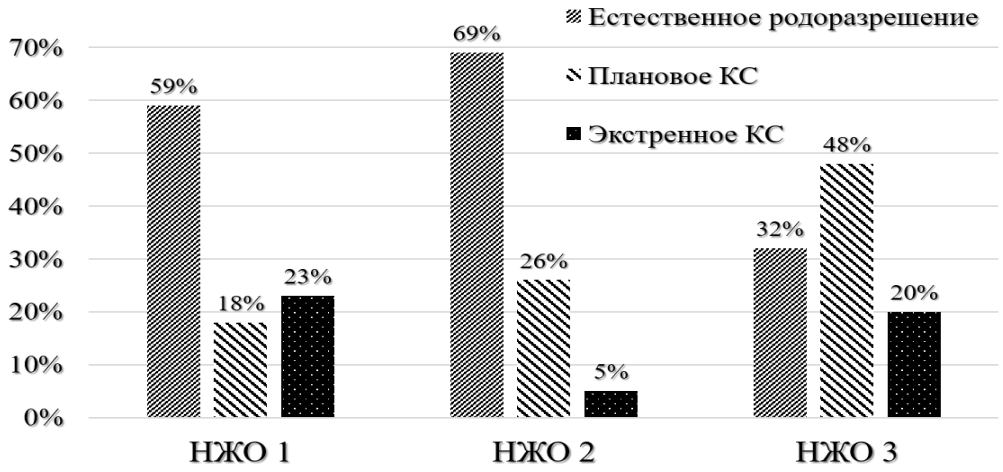


Рисунок 2 – Методы родоразрешения в группах

В группах НЖО 1 и НЖО 2 не выявлено достоверных различий в количестве индуцированных родов – 43%. Существенное снижение индуцированных родов в группе НЖО 3 (32%) объясняется тем, что в этой группе около 68% пациенток родоразрешались путем операции КС.

1 период родов имел осложнения со стороны плода, которые чаще отмечались в группе НЖО 3 – усугубление ХФПН (44%), дистресс плода (8%) (рисунок 3).

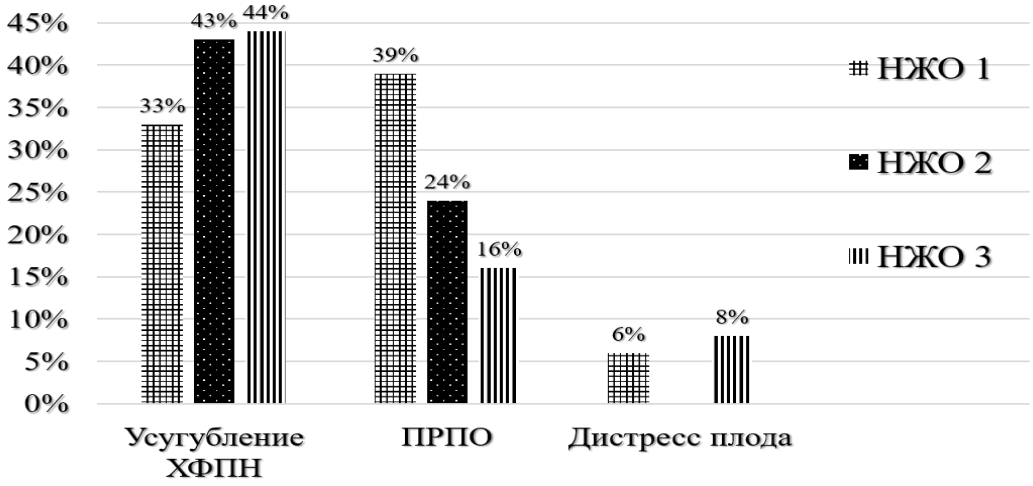


Рисунок 3 – Осложнения течения 1 периода родов у плода

Достоверно выше отмечена частота аномалий родовой деятельности среди групп с НЖО 1 и НЖО 2 степени. Снижение частоты аномалий в группе НЖО 3 вызвано иной тактикой родоразрешения таких пациенток (рисунок 4).

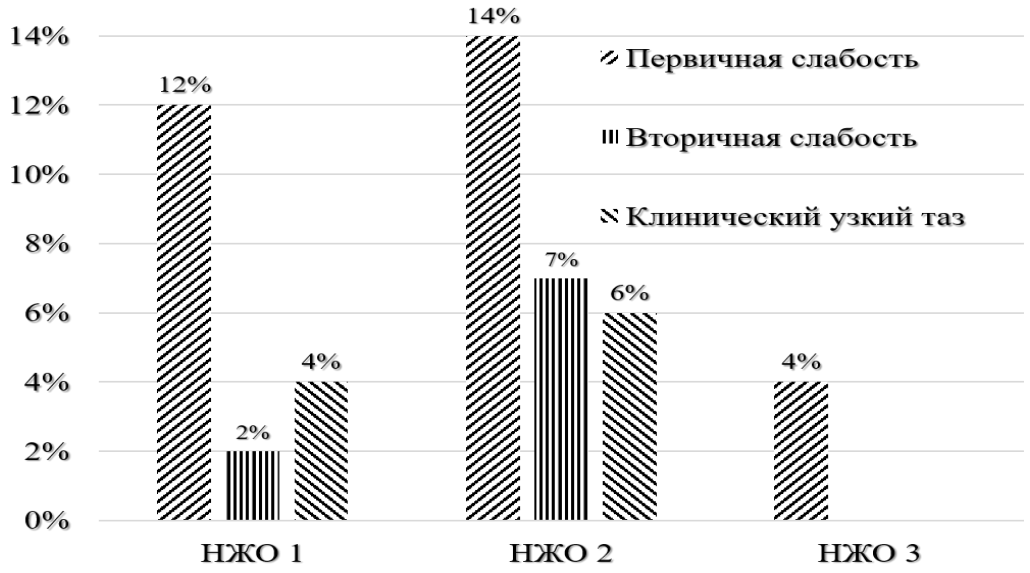


Рисунок 4 – Аномалии родовой деятельности в 1 периоде родов

При преждевременном разрыве плодных оболочек (ПРПО) с целью индукции родовой деятельности в данном исследовании применялся мифепристон. Его использование было оправдано при ПРПО, незрелой шейке матки (оценка по шкале Бишопа до 4 баллов) и при отсутствии воспалительных изменений (чистота влагалища 1–2 степени, отсутствие изменений в общем анализе крови, уровень СРБ в пределах нормы). Стимуляция родовой деятельности проводилось простином Е2 при ПРПО и раскрытии шейки матки до 4 см. Окситоцин вводился при вторичной слабости родовой деятельности в случаях, когда раскрытие составляло более 4 см или же после простина Е2, как продолжение стимуляции родовой деятельности (таблица 2).

Таблица 2 – Методы коррекции родовой деятельности

Показатели	НЖО 1	НЖО 2	НЖО 3
Преиндукция (мифепрестоном)	10 (16%)	–	4 (12%)
Стимуляция Простин Е2	16 (25%)	9 (17%)	6 (20%)
Стимуляция окситоцином	2 (4%)	4 (7%)	–
Пентоксифиллин	11 (18%)	15 (29%)	5 (16%)

Средняя длительность 2 периода родов не имела достоверных различий в группах и составила: НЖО 1 – 29,4±3,75 мин, НЖО 2 – 24,6±1,55 мин, НЖО 3 – 20±1,63 мин. В двух случаях (в группах НЖО 1 и НЖО 2) родоразрешение проведено путем вакуум-экстракции плода по сочетанным показаниям – слабость потуг и дистресс плода.

III период родов осложнился частичным плотным прикреплением последа, потребовавшим ручного отделения и выделения последа в группах с НЖО 1 (7%) и НЖО 2 (10%).

Частота осложнений раннего послеродового достоверно выше была в группе НЖО 3 и составила 13% (4 случая гипотонического кровотечения).

На свет появилось 149 новорожденных, среди которых была одна монохориальная двойня. В 98,3% случаев беременность закончилась рождением доношенных детей. При этом масса новорожденных колебалась от маловесных к сроку гестации и ЗРП, до крупных и 1 гигантского в группе НЖО 3 (таблица 3). Процентное соотношение маловесных новорожденных группах распределилось соответственно: 6% – 4 новорожденных в 1 группе; 9% – 5 новорожденных во 2-ой; и 16% – 5 новорожденных в 3-й группе. При этом 2 новорожденных с ЗРП в группе НЖО 3. Наибольшее количество крупных плодов также отмечено в группе НЖО 3, включая гигантского.

Таблица 3 – Масса тела новорожденных в разных группах

Показатели	НЖО 1	НЖО 2	НЖО 3
Масса тела детей, г	от 2580 до 4840	от 2280 до 4850	от 2160 до 5120
Средняя масса новорожденных, г	3665±72,0	3584,5±88,1	3606±117,5

При анализе перинатальных исходов установлено 9,5% случаев рождения детей в асфиксии умеренной степени. Достоверно больше ($p < 0,05$) детей в асфиксии родилось у пациенток 3-й группы (НЖО 3), процент таких детей в этой группе составил 20% – 7 детей. В двух случаях из них – 6 баллов/ ИВЛ.

Выводы:

1. НЖО оказывает негативное влияние на течение беременности и родов. При увеличении степени НЖО увеличивается количество осложнений беременности и родов.

2. С увеличение степени НЖО увеличивается количество родоразрешений путем операции КС, достигая в группе НЖО 3 68%.

3. Пациентки с НЖО относятся к группе риска по развитию аномалий родовой деятельности, клинически узкого таза, а пациентки с резко выраженным ожирением (НЖО 3) еще и к группе риска по развитию гипотонических кровотечений.

4. При увеличении степени НЖО увеличивается количество неблагоприятный перинатальных исходов: увеличивается количество не только крупных плодов, но и маловесных, увеличивается процент новорожденных родившихся в асфиксии, достигая 20% у пациенток с резко выраженным ожирением.

Литература

1. Andreea, A. Creanga. Obesity in Pregnancy / Creanga Andreea A. [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2022. – Vol. 387. – P. 248–259. – doi: 10.1056/NEJMra1801040.

2. John, F.M. Pregnancy Risks Associated with Obesity / F.M. John [et al.] // Obstetrics and Gynecology Clinics of North America. – 2015. – Vol. 42. – P. 335–353. – doi.org/10.1016/j.ogc.2015.01.008.

3. Rachael, T. The Clinical Approach to Obesity in Pregnancy / T. Rachael [et al.] // Clinical Obstetrics and Gynecology. – 2014. – Vol. 57. – P. 485–500. – doi: 10.1097/GRF.0000000000000042.

OBSTETRIC AND PERINATAL OUTCOMES IN PATIENTS WITH IMPAIRED FAT METABOLISM

Korshikova R.L.[1], Savitskaya V.M.[1], Akulich N.S.[1], Dyadichkina O. V.[1], Fedotova E.V.[2], Pozhidaeva V.V.[2]

[1] Educational institution «Belarusian State Medical University»,
[2] UZ «1st City Clinical Hospital»,
Minsk, Belarus

The World Health Organization (WHO) has described the trend of increasing obesity worldwide as a «global epidemic» that poses a serious threat to public health. The management of pregnancy and childbirth in patients with impaired fat metabolism is an urgent problem in modern obstetrics. The paper presents the results of studying the peculiarities of the course of pregnancy, childbirth and their outcome for the mother and fetus, depending on the degree of violation of the pregnant woman's FGM, based on a retrospective analysis of 148 birth histories. The data obtained indicate a negative impact of obesity on obstetric and perinatal outcomes.

Keywords: obesity, pregnancy, delivery, cesarean section, complicated labor.

Поступила 28.10.2022

УДК [618.3-06:616.16-004.6]:616.155.2-076

МАРКЕРЫ АКТИВАЦИИ СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗА У БЕРЕМЕННЫХ С ОСЛОЖНЕНИЯМИ И КРИТИЧЕСКИМИ СЛУЧАЯМИ, СВЯЗАННЫМИ С ТРОМБОТИЧЕСКОЙ МИКРОАНГИОПАТИЕЙ

Курлович И.В. [1], Зубовская Е.Т. [1], Пересада О.А. [2], Бурьяк Д.В. [1], Демидова Р.Н. [1], Капора Т.Ч. [1], Юркевич Т.Ю. [1], Самуйленок Е.М. [1], Сорокоумова В.К. [1], Панкратова О.А. [1]

[1] Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
[2] Государственное учреждение образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. В статье приведены результаты исследования маркеров активации сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у 60 беременных с тяжелыми осложнениями и критическими случаями и 30 пациенток с физиологически протекающей беременностью.

Клинико-лабораторное обследование беременных включало комплексную оценку сосудисто-тромбоцитарного гемостаза – количество тромбоцитов, агрегационные свойства тромбоцитов и эритроцитов, фактор Виллебранда, металлопротеиназу АДАМТС-13, эндотелин-1, фактор некроза опухолей.

Повышенный уровень маркеров активации сосудисто-тромбоцитарного гемостаза на фоне высокого содержания фактора некроза опухолей значений у беременных женщин с тяжелыми осложнениями свидетельствуют о тромбогенности сосудистой стенки и выраженности эндотелиальной дисфункции.

Существование универсальных патогенетических механизмов, приводящих к формированию различных клинических вариантов осложнений беременности, одновременно приводят к изменению разносторонних клинико-лабораторных критериев, выражающихся в дисфункции сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и метаболических нарушений.

Ключевые слова: осложнения беременности, критические случаи, сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, тромботическая микроангиопатия.

Введение. Благоприятное течение беременности и ее исход во многом зависит от успешного функционирования эндотелиально-гемостазиологических взаимодействий со сложной регуляцией в организме беременных пациенток, поскольку баланс гемостазиологических реакций постоянно меняется на протяжении всей физиологически протекающей беременности [1, 2, 3]. Активация свертывания крови может быть критична как для матери, так и для развития плода в связи с нарушениями микроциркуляции, маточного и плацентарного кровотока, а снижение свертывающих свойств крови способно приводить к маточным кровотечениям.

Беременность и послеродовый период являются доказанными факторами риска тромботических осложнений по сравнению с небеременными женщинами [4, 5]. В организме беременной постоянно происходит динамичное повышение концентрации таких маркеров функциональной активности тромбоцитов как фактора Виллебранда (ФВ), металлопротеиназной активности АДАМТС-13, эндотелина-1, а также плазменных факторов свертывания крови – фибриногена, протромбина, VII, VIII и других факторов. При этом одновременно происходит снижение ингибиторов свертывания крови – антитромбина III, протеина S и др. [6, 7, 8].

С точки зрения современной клеточной теории гемостаз, самое активное участие в процессе свертывания крови принимают тромбоциты. Тромбоциты являются чувствительными клетками организма и при малейших нарушениях в кровотоке они способны активироваться, создавая образование микротромбов и нарушение микроциркуляции [9, 10].

В клинической практике исследованию показателей системы гемостаза постоянно придается большое значение с целью предупреждения как тромботических, так и геморрагических осложнений, в тоже время изучение маркеров активации сосудисто-тромбоцитарного гемостаза проводится недостаточно [3, 6, 11].

Цель исследования: провести анализ маркеров активации сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у беременных с тяжелыми осложнениями и критическими случаями, связанными с тромботической микроангиопатией.

Материал и методы исследования. Выполнено клинико-лабораторное обследование 60 женщин с тяжелыми осложнениями беременности и критическими случаями. В основную (1-я) группу включена 31 пациентка с умеренной и тяжелой степенью преэклампсии, 15 – с тромботическими состояниями (тромбоэмболия

легочной артерии, тромбоз вен различной локализации, АФС, дефицит АТ III, дефицит протромбина, мутация фактора V Лейден) и 14 пациенток с другими единичными осложнениями беременности – акушерский гемолитико-уремический синдром (2), отслойка нормально расположенной плаценты (2), антенатальная гибель плода (2), тромбоцитопения (2), иммунная нейтропения тяжелой степени (1), болезнь Виллебранда (1), позднее гипотоническое кровотечение (2), рвота первой половины беременности тяжелой степени (1), стеатогепатит высокой степени активности (1).

В группу сравнения (2-я) вошло 30 пациенток с физиологически протекающей беременностью.

Возраст 1-й и 2-й групп были сопоставимы, соответственно Me=31 и Me=29 лет.

Клинико-лабораторное обследование беременных включало комплексную оценку сосудисто-тромбоцитарного гемостаза – количество тромбоцитов, агрегационные свойства тромбоцитов и эритроцитов, ФВ, металлопротеиназа АДАМТС-13, эндотелин-1, фактор некроза опухолей (ФНОα).

Агрегация тромбоцитов проводилась на анализаторе АР 2110 (производства «СОЛАР», Республика Беларусь). Содержание ФВ, АДАМТС-13, эндотелина-1 и ФНОα исследовали методом иммуноферментного анализа. Количество эндотелиоцитов считали в камере Горяева в 20 мкл плазмы крови.

Для записи агрегатограммы использовали венозную плазму пациентов, богатую и бедную тромбоцитами, индукторы агрегации тромбоцитов – аденозиндифосфат (АДФ), адреналин, коллаген, ристоцетин производства фирмы «Технология-Стандарт» (г. Барнаул, Российская Федерация). Процесс агрегации тромбоцитов in vitro заключается в измерении оптической плотности активированных тромбоцитов, находящихся в плазме крови богатой тромбоцитами, под влиянием индукторов.

Статистический анализ проводился при помощи компьютерного программного обеспечения Microsoft Excel 2010 с использованием программы параметрических и непараметрических методов. Результаты исследования представлены в виде Me и квартильного размаха, критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты исследования и обсуждение. Оценка агрегационной функции тромбоцитов на агрегометре проводилась по следующим показателям: скорость агрегации клеток за 30 с (%/мин); степень агрегации (максимальная агрегация), %; время достижения максимальной агрегации (мин).

В основе агрегации тромбоцитов лежит взаимодействие рецепторных мест их мембранного комплекса – GPIIb-IIIa (гликопротеинов) с молекулами фибриногена плазменного или тромбоцитарного, секретируемого из альфа-гранул тромбоцитов, гликопротеиновых рецепторов к фактору Виллебранда (GPIb V-IX), рецепторов к коллагену (GPIa-IIa), к адреналину (α_2-адренорецептор), к АДФ (P2Y12, P2Y2) [9, 10].

Однако в целом агрегация тромбоцитов более сложный процесс и не исчерпывается собственно тромбоцитарными механизмами.

Результаты исследования агрегационной функции тромбоцитов и эритроцитов у беременных женщин представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Результаты исследования агрегационной функции тромбоцитов и эритроцитов у беременных исследуемых групп, Me (Q25; Q75)

Индукторы агрегации тромбоцитов	1-я группа, n=45	2-я группа, n=30	P
Спонтанная агрегация			
Скорость агрегации, %/мин	1,4 (1,0; 2,6)	1,4 (1,0; 1,8)	0,2511
Степень агрегации, %	4,6 (3,1; 6,7)	3,6 (3,0; 4,8)	0,0618
Время агрегации, мин	9,3 (5,6; 10,0)	9,1 (8,1; 9,4)	0,5578
Адреналин, 5,0 мкмоль/л			
Скорость агрегации, %/мин	8,3 (5,4; 12,6)	10,4 (7,6; 14,4)	0,0769
Степень агрегации, %	43,9 (20,3; 75,9)	70,8 (34,3; 81,9)	0,1865
Время агрегации, мин	9,5 (8,1; 10,4)	9,23 (8,2; 11,5)	0,6465
АДФ, 0,5 мкмоль/л			
Скорость агрегации, %/мин	36,2 (27,0; 42,2)	28,9 (21,1; 38,1)	0,1416
Степень агрегации, %	47,4 (34,8; 59,9)	60,6 (31,6; 70,2)	0,3097
Время агрегации, мин	6,5 (3,3; 9,1)	2,3 (1,3;5,5)	0,0013
АДФ, 1,5 мкмоль/л			
Скорость агрегации, %/мин	42,3 (30,8; 55,2)	29,8 (22,2; 43,6)	0,0379
Степень агрегации, %	63,8 (50,6; 80,3)	74,3 (65,4; 86,7)	0,0321
Время агрегации, мин	5,3 (4,1; 7,3)	8,9 (7,5; 10,0)	0,00003
Коллаген, 20 мкмоль/л			
Скорость агрегации, %/мин	5,0 (2,8; 10,6)	4,0 (2,6; 7,6)	0,7180
Степень агрегации, %	86,2 (72,2; 100,9)	83,4 (67,5; 88,6)	0,0349
Время агрегации, мин	9,0 (8,3; 10,1)	9,4 (7,5; 10,0)	0,8227
Ристомицин, 1,5 мг/мл			
Скорость агрегации, %/мин	66,0 (47,0; 89,4)	58,5 (39,6; 73,8)	0,1192
Степень агрегации, %	90,6 (78,5; 100,7)	87,1 (79,1; 96,4)	0,4757
Время агрегации, мин	9,1 (7,3; 9,74)	8,7 (7,2; 9,5)	0,4557
Агрегация эритроцитов, адреналин, 200 мкмоль/л			
Скорость агрегации, %/мин	2,6 (1,2; 5,6)	2,0 (1,1; 3,4)	0,2777
Степень агрегации, %	66,2 (56,8; 71,0)	67,6 (60,8; 85,9)	0,1064

Как видно из данных представленных в таблице 1, агрегационная функция тромбоцитов у беременных основной группы изменялась неоднозначно. Наиболее значимые отличия отмечались при использовании индукторов АДФ-агрегации и коллагена. Так, при использовании минимальной концентрации 0,5 мкмоль/л АДФ у беременных основной группы выявлено значительное удлинение времени агрегации тромбоцитов (p=0,0013). В этой же группе при применении субпороговой концентрации 1,5 мкмоль/л АДФ значительно была повышена скорость агрегации клеток (p=0,0379) при одновременном снижении степени агрегации p=0,0321) и значительном укорочении времени агрегации (p=0,00003).

Повышенная скорость агрегации тромбоцитов с АДФ характеризует склонность к внутрисосудистому тромбообразованию, однако снижение степени агрегации и значительное укорочение времени агрегации тромбоцитов, возможно связано с дисфункцией и структурными нарушениями клеток у беременных женщин с тяжелыми

осложнениями. Можно предположить, что у женщин с осложненным течением беременности наблюдается дисфункция тромбоцитов, что, вероятно, связано с проявлением эндотелиоза и снижением чувствительности гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов к агонистам. Укорочение времени агрегации тромбоцитов с субпороговой концентрацией АДФ, возможно, является адаптационным механизмом организма беременной к предстоящим родам.

Состояние эндотелиальных и субэндотелиальных структур сосудистой стенки зависит от ее антикоагуляционного потенциала. В литературе приводятся данные о том, что коллаген-агрегация тромбоцитов характеризует антитромботическую активность эндотелия сосудов, его способность к синтезу естественных антикоагулянтов (простациклина I_2, тканевых активаторов плазминогена, ингибитора пути тканевого фактора и др.) и высвобождение их в кровоток [12, 13, 14].

Степень агрегации тромбоцитов с коллагеном у беременных основной группы оказалась повышенной, что может свидетельствовать о дефиците антикоагулянтов, синтезируемых в эндотелии сосудистой стенки. Ранее нами у беременных женщин с осложнениями выявлен сниженный уровень АТ III, активность его составила 77,09±4,05%, у пациенток группы сравнения – 90,41±6,13, $p<0,05$, что подтверждает нарушение функции эндотелия сосудов у беременных с осложнениями при повышенной коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов [15].

Эритроциты играют значительную роль в реологии крови и в системе гемокоагуляции. Одним из важных свойств этих клеток является их способность к агрегации. Образующиеся агрегаты эритроцитов («монетные столбики») увеличивают вязкость крови, снижают просвет сосуда, способствуя развитию гипоксии тканей.

Исследование агрегационных свойств эритроцитов у пациенток не выявило различий между группами. На агрегационную способность эритроцитов оказывает влияние концентрация фибриногена в плазме крови, при этом снижается электрический заряд клеток и ослабляется сила электростатического отталкивания. Различий в концентрации фибриногена между группами нами не выявлено. Данное обстоятельство может быть связано с проявлением легкой и умеренной анемии у беременных [15].

В комплексной оценке сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у беременных были проведены исследования содержания основных показателей маркеров функциональной активности тромбоцитов, представленные в таблице 2.

Таблица 2 – Маркеры функциональной активности сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у беременных исследуемых групп, Me (Q25; Q75)

Показатели	Результаты исследования		
	1-я группа	2-я группа	P
Тромбоциты, $\times 10^9$/л	203,0 (131,0; 281,0)	221,0 (195,0; 265,0)	0,1896
Фактор Виллебранда, нг/мл	16,4 (9,5; 60,5)	11,1 (3,5; 20,8)	0,0309
АДАМТС-13, нг/мл	9,0 (7,5; 10,7)	7,5 (6,5; 8,4)	0,0011
Индекс АДАМТС-13/ ф. Виллебранда	0,6 (0,2; 1,1)	0,5 (0,3; 1,2)	0,4937
Эндотелин-1, пг/мл	72,2 (44,1; 122,5)	57,1 (42,0; 65,2)	0,0457
ФНОα, пг/мл	25,7 (5,1; 54,9)	4,1 (3,1; 5,1)	0,0000
Эндотелиоциты, клеток в 20 мкл плазмы	8,0 (6,0; 12,0)	2,0 (0,0; 3,0)	0,0000

Анализ результатов представленных в таблице 2 показывает, что количество тромбоцитов у пациенток в данном исследовании не выявило значимых различий между группами.

Фактор Виллебранда принадлежит к семейству адгезивных белков, синтезируется эндотелиальными клетками, накапливается в эндотелии и выделяется в кровоток при его стимуляции тромбином, ФНОα, провоспалительными цитокинами [1]. ФВ является индикатором повреждения эндотелия, обеспечивает первичную адгезию тромбоцитов к поврежденным участкам сосуда. Кроме того, ФВ является носителем-стабилизатором для плазменного фактора FVIII.

Уровень ФВ в основной группе беременных по отношению к пациенткам группы сравнения был повышен (p=0,0309). Повышенное содержание ФВ при беременности авторы связывают с увеличением концентрации эстрогенов и активацией его синтеза эндотелием кровеносных сосудов, что ассоциируется с проявлениями эндотелиальной дисфункции при преэклампсии [10].

Мультимерные структуры ФВ обуславливают тромбогенность сосудистой стенки, увеличивая активацию тромбоцитов в микроциркуляторном русле с образованием микротромбов, способствуют развитию тромбоцитопении и тромботической микроангиопатии [16].

Функциональная активность ФВ в нормальном кровотоке регулируется металлопротеиназой АДАМТС-13. Крупные фрагменты молекулы ФВ расщепляются под действием фермента АДАМТС-13, синтезируемого эндотелием кровеносных сосудов, при этом, снижается адгезия и агрегация тромбоцитов и ограничивается рост тромба в микроциркуляторном русле [2].

Концентрация АДАМТС-13 у беременных с осложнениями была повышенной по сравнению с пациентками с физиологической беременностью. Соотношение АДАМТС-13/ ФВ у пациенток между группами оказалось практически равнозначным (таблица 2), что может свидетельствовать о компенсаторной секреции контролирующего фермента металлопротеиназы АДАМТС-13 в ответ на повышенный уровень ФВ.

Одним из наиболее значимых регуляторов функционального состояния эндотелия сосудов является вазоконстрикторный пептид эндотелин-1 (ЭТ-1). В нормальных условиях ЭТ-1 синтезируется в небольшом количестве в эндотелиальных клетках, на мембране клеток синцитиотрофобласта, гепатоцитов, тканевых базофилах и др.

Концентрация ЭТ-1 определяет эффект сосудистой стенки – расслабление или сокращение. Значительно повышается его уровень в плазме крови при активации и повреждении клеток эндотелия сосудов, ишемии. ЭТ-1 повышает продукцию цитокинов, способствует развитию артериальной гипертензии, снижает маточно-плацентарный кровоток. Высокие среднегрупповые значения ЭТ-1 были выявлены у беременных с метаболическим синдромом и гестозом, что явилось характерным признаком степени выраженности эндотелиальной дисфункции [17].

У беременных пациенток 1-й группы уровень ЭТ был повышен в сравнении с беременными 2-й группы (таблица 2). Продукция цитокинов и ЭТ-1 взаимосвязана. При исследовании уровня ФНОα установлено его значительное повышение у беременных женщин с осложнениями, а отношение ФНОα/ЭТ-1 в этой группе было в 5 раз выше, чем в группе беременных без осложнений.

Таким образом, уровень эндотелина-1 на фоне значительного повышения уровня ФНОα и количества десквамированных эндотелиоцитов в плазме крови у беременных

пациенток с тяжелыми осложнениями свидетельствует о выраженной активации эндотелия сосудов плаценты и маркеров активации сосудисто-тромбоцитарного гемостаза.

Количество десквамированных эндотелиоцитов в плазме крови у пациенток 1-й группы значительно превышало таковое по отношению к пациенткам 2-й группы (p=0,0000).

Заключение. Результаты клинико-лабораторных исследований у женщин с осложнением беременности и критическими случаями, связанными с тромботической микроангиопатией, свидетельствуют о многофакторных причинах нарушения физиологического течения беременности. Повышение маркеров активации сосудисто-тромбоцитарного гемостаза на фоне высокого уровня ФНОα у беременных пациенток с тяжелыми осложнениями свидетельствуют о тромбогенности сосудистой стенки и выраженности эндотелиальной дисфункции.

Существование универсальных патогенетических механизмов, приводящих к формированию различных клинических вариантов осложнений беременности, одновременно способствует к изменению разносторонних клинико-лабораторных критериев, выражающихся в дисфункции сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и метаболических изменений. Методы медицинской профилактики и лечения должны быть направлены на персонализированный подход к ведению таких пациенток.

Литература

1. Момот, А.П., Тараненко, И.А., Трухина, Д.А., Романов, В.В. Особенности сосудисто-тромбоцитарного гемостаза на разных сроках физиологической беременности // Медицинский алфавит. Современная лаборатория. – №2. – 2014. – С. 27–31.
2. Тромботическая микроангиопатия в акушерской практике / А.Д. Макацария [и др.]. – М. : ГЭОТАР – Медиа, 2017. – 304 с.
3. Курлович, И.В. Акушерская тромботическая микроангиопатия в клинической практике / И.В Курлович, О.Н. Пересада, Д.В. Бурьяк и др. // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. науч. трудов. – Минск: 2021. – С. 164–172.
4. Момот, А.П., Тараненко, И.В., Белозеров, Д.Е. и др. Инициация свертывания крови в разные сроки физиологически протекающей беременности // Бюллетень СО РАМП. – Том 34. – №5 – 2014. – С. 79–85.
6. Бицадзе, В.О. Макацария, А.Д., Хизроева, Д.Х. и др. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности // Практич. медицина. – 2012. – С. 22–29.
7. Момот, А.П., Кирющенков, П.А., Трухина, Д.А. и др. Референтные значения уровня и активности фактора Виллебранда, металлопротеиназы ADAMTS-13, активности тромбоцитов при физиологически протекающей беременности // Акушерство и гинекология. – №2. – 2014. – С. 46–52.
8. Курлович, И.В. Наследственные тромбофилии и беременность / И.В. Курлович, Л.Ф. Можейко // Медицинские новости. – 2018. – №5. – С. 3–7.
9. Доронина, О.К., Митьковская, Н.П., Захарко, А.Ю. Некоторые особенности функционирования сосудистого эндотелия у беременных с метаболическим синдромом и гестозом // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2017. – Том 7. – №2. – С. 162–169.
10. Макаров, М.С., Боровкова, Н.В., Хватов, В.Б. и др. Способ оценки чувствительности тромбоцитов к тикагрелору in vitro // Медицинский алфавит. Современная лаборатория. – №2. – 2013. – С. 34–37.
11. Звездина, Ю.М., Воробьева, Н.А. Показатели теста тромбодинамики и уровень Д-димера у беременных с отягощенным акушерским анамнезом // Медицинский алфавит. Современная лаборатория. – №6. – 2017. – С. 38–41.
12. Гильманов, А.Ж. Принципы и клиническая значимость лабораторной диагностики нарушений гемостаза // Лабораторная медицина. – 2006. – №8. – С. 83–85.
13. Берковский, А.Л., Васильев, С.А., Жердева, Л.В. и др. Пособие по изучению адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов. – Москва, 2007. – 29 с.

14. Современный подход к оценке состояния гемостаза в акушерской практике. Диагностика наследственных тромбофилий и медицинская профилактика венозных тромбоэмболических осложнений: пособие для врачей / сост. Курлович И.В., Зубовская Е.Т., Панкратова О.А., Римашевский В.В., Богомолов А.Н., Белуга М.В., Дашкевич Э.В. – Минск: «Проня–Плюс», 2022. – 48 с.

15. Тромбоцитарная агрегатометрия в клинической практике: пособие для врачей / Е.Т. Зубовская, К.У. Вильчук, И.В. Курлович и др. – Минск: «Проня–Плюс», 2018. – 88 с.

16. Курлович, И.В. и др. Анализ клинико-лабораторных показателей у беременных с преэклампсией / И.В. Курлович, Д.В. Бурьяк, Е.Т. Зубовская, Т.Ч. Капора, Р.Н. Демидова, О.А. Панкратова, Л.Н. Пашкевич, Е.М. Самуйленок, В.Л. Силява // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. науч. трудов. – Минск: 2021.– С. 154–163.

17. Management of thrombotic microangiopathy in pregnancy and postpartum report from an international working group / Fadi Fakhouri Marie Scully Francois Provot and all // The Americfn Society of Hematology 2020. – NOVEMBER 2020. – VOLUME 136. – NUMBER 19 2103.

18. Дремина, Н.Н., Шурыгин, М.Г., Шурыгина, И.А. Эндотелины в норме и патологии // Международный журнал прикладных и фудаментальных исследований. – 2016. – 10–2. – С. 210–214.

19. Момот, А.П., Кирющенков, П.А. Трухина, Д.А. и др. Референтные значения уровня и активности фактора Виллебранда, металлопротеиназы ADAMTS-13, активности тромбоцитов при физиологически протекающей беременности // Акушерство и гинекология. – 2014. – №2. – С. 46–52.

MARKERS OF ACTIVATION OF VASCULAR-PLATELET HEMOSTASIS IN PREGNANT WOMEN WITH COMPLICATIONS AND CRITICAL CASES ASSOCIATED WITH THROMBOTIC MICROANGIOPATHY

Kurlovich I.[1], Zubovskaya E.[1], Peresada O.[2], Buryak D.[1], Dziamidava R.[1], Kapora T.[1], Yurkevich T.[1], Samueilenok E.[1], Sorokoumova V.[1], Pankratova O.[1]

[1] State institution «Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child», [2] State educational establishment «Belarusion medical academy of postgraduate education», Minsk, Belarus

The article presents the results of a study of markers of activation of vascular-platelet hemostasis in 60 pregnant women with severe complications and critical cases and 30 patients with physiologically occurring pregnancy.

Clinical and laboratory examination of pregnant women included a comprehensive assessment of vascular-platelet hemostasis – the number of platelets, aggregation properties of platelets and erythrocytes, Willebrand factor, ADAMTS-13 metalloproteinase, endothelin-1, tumor necrosis factor.

The increased level of markers of activation of vascular-platelet hemostasis against the background of high levels of tumor necrosis factor values in pregnant women with severe complications indicate thrombogenicity of the vascular wall and the severity of endothelial dysfunction.

The existence of universal pathogenetic mechanisms leading to the formation of various clinical variants of pregnancy complications simultaneously lead to a change in versatile clinical and laboratory criteria, expressed in dysfunction of vascular-platelet hemostasis and metabolic disorders.

Key words: pregnancy complications, critical cases, vascular-platelet hemostasis, thrombotic microangiopathy.

Поступила 12.10.2022

УДК 618.3-06-005.6-07:[618.3:616.12-008.331.1]-07

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ И ТРОМБОТИЧЕСКИМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ

Курлович И.В. [1], Зубовская Е.Т. [1], Пересада О.А. [2], Бурьяк Д.В. [1], Капора Т.Ч. [1], Демидова Р.Н [1]., Панкратова О.А. [1], Блыга З.В. [1], Гринь О.Р. [1], Рудова И.С. [1]

[1] Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», [2] Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. С целью проведения сравнительной характеристики клинико-лабораторных показателей обследовано 46 беременных женщин с преэклампсией умеренной и тяжелой степени и 15 пациенток с наиболее часто встречающимися тромботическими осложнениями беременности (тромбозы вен различной локализации).

Выполнены гематологические, биохимические исследования, определен субпопуляционный состав Т-лимфоцитов, уровень цитокинов, апоптоз индуцирующего фактора, эндотелина-1, проведен подсчет количества эндотелиоцитов и шизоцитов, а также исследован гемостаз, агрегационная функция тромбоцитов и эритроцитов.

Выявлены отличительные особенности клинико-лабораторных показателей в группе беременных с преэклампсией, свидетельствующие о наличии острого воспалительного процесса, признаков гемолиза, синдрома холестаза, нарушении экскреторной функции почек.

Субпопуляционный состав клеточного иммунитета, цитокиновый спектр и показатели дисфункции эндотелия, апоптоза, маркеры активации сосудисто-тромбоцитарного гемостаза не выявили различий в группах пациенток с преэклампсией и тромботическими состояниями. Данное положение можно принять как общность патогенетических механизмов у пациентов с клиническими синдромами тромботической микроангиопатии.

Ключевые слова: беременные женщины, тромботические осложнения, преэклампсия, клинико-лабораторные показатели.

Введение. Несмотря на многочисленные исследования, тяжелые осложнения беременности, такие как преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром, плацентарная недостаточность, акушерский гемолитико-уремический синдром (аГУС), тромбоэмболии и тромбозы вен различной локализации, продолжают оставаться для ученых предметом активного поиска причин [1, 2, 3]. Общность этиопатогенеза – патология сосудистой стенки, нарушение гемостаза, дисфункция иммунного ответа и воспалительный процесс – дало авторам признать тяжелые осложнения беременности как большие акушерские синдромы. Большие акушерские синдромы объединяют

те осложнения беременности, которые обуславливают высокую степень материнской и перинатальной смертности. На современном этапе они рассматриваются как тромботические микроангиопатии (ТМА) [4, 5, 6]. Существование универсальных патогенетических механизмов приводит к формированию различных клинических вариантов ТМА.

Существенным открытием XX в. стало признание роли наследственных тромбофилий и антифосфолипидного синдрома в развитии осложнений беременности и критических случаев в акушерстве [7, 8]. Тромбофилии наследственного и приобретенного генеза длительно предрасполагающие к тромбообразованию, являются общими факторами риска ТМА.

В настоящее время описано значительное число генов, являющихся маркерами генетической предрасположенности к тромбозу – мутация гена фактора V (Лейден), антитромбина III, плазменного фактора II, протеина С, протеина S и другие полиморфизмы генов и их комбинации. Наследственные и приобретенные тромбофилии продолжают оставаться проблемными состояниями в акушерстве.

Сама по себе беременность является провоцирующим фактором в развитии разного рода осложнений, однако клинические проявления могут оставаться стертыми или отсутствовать, поэтому клинико-лабораторные исследования и их грамотная интерпретация приобретают важное клиническое значение.

Цель исследования: провести сравнительную характеристику клинико-лабораторных показателей при наиболее часто встречающихся осложнениях беременности (преэклампсия и тромботические состояния).

Материалы и методы исследования. Проведено обследование 46 беременных женщин, из них преэклампсия умеренной и тяжелой степени была у 31 пациентки (1-я группа), из которых в 3-х случаях беременность осложнилась HELLP-синдромом, в 1-м – эклампсией, в 1-м острой жировой дистрофией печени, атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) наблюдался у 2 пациенток.

Вторую группу составили 15 пациенток с тромботическими состояниями (тромбоэмболия легочной артерии, тромбоз вен различной локализации, АФС, дефицит АТ III, дефицит протромбина, мутация фактора V Лейден).

Возраст сравниваемых групп были сопоставимы, соответственно Me = 31 и Me = 29 лет.

Гематологические исследования проведены на анализаторе Pentra-60, биохимические – на анализаторе Конелаб-30, субпопуляционный состав Т-лимфоцитов исследовали на проточном цитофлуориметре Beckman Coulter, уровень цитокинов, апоптоз индуцирующего фактора (АИФ), эндотелина-1 – методом ИФА, количество эндотелиоцитов в плазме крови считали в камере Горяева, количество шизоцитов – в мазках периферической крови. Кроме того, выполнены показатели гемостаза, агрегационная функция тромбоцитов и эритроцитов.

Статистический анализ проводился при помощи компьютерного программного обеспечения Microsoft Excel 2010 с использованием программы параметрических и непараметрических методов. Результаты исследования представлены в виде Me и квартильного размаха, критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты исследования и обсуждение. Гематологический анализ крови представляет не один тест, а целый комплекс тестов, характеризующих состояние

внутренней среды организма. Результаты общеклинического исследования крови представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Результаты общеклинического анализа крови у беременных женщин исследуемых групп, Me (Q25; Q75)

Показатели	Результаты исследования		p
	1-я группа	2-я группа	
Лейкоциты (WBC) $\times 10^9$ /л	11,8 (8,8; 14,4)	7,9 (5,6; 8,4)	0,0001
Эритроциты (RBC) $\times 10^{12}$ /л	3,6 (3,2; 4,2)	4,0 (3,7; 4,3)	0,1046
Гемоглобин (HGB), г/л	109,7 (96,4; 125,0)	122,5 (107,0; 132,5)	0,0897
Гематокрит HCT, %	32,3 (27,7; 37,7)	35,9 (31,5; 38,6)	0,1606
MCV, фл	90,7 (87,7; 93,2)	89,2 (85,9;91,9)	0,2986
MCH, пг	30,9 (28,8; 32,1)	30,6 (30,1; 30,9)	0,3174
MCHC, г/л	340,4 (330,0; 346,3)	340,2 (334,0; 344,4)	0,9147
RDW, %	13,0 (12,2; 14,5)	13,2 (12,3; 14,1)	0,9525
Тромбоциты (PLT) $\times 10^9$/л	171,0 (131,0; 244,0)	248,0 (199,0; 428,0)	0,0133
Ретикулоциты, %	1,7 (1,1; 2,5)	1,6 (1,2; 3,0)	0,7546
Лимфоциты (LYMPH), % $\times 10^9$/л	15,0 (10,0; 24,0) 1,868 (1,184; 2,573)	27,0 (22,0; 36,0) 2,137 (1,59; 2,551)	0,0003 0,4969
Нейтрофилы сегментоядерные, % (GRAN), $\times 10^9$/л палочкоядерные, % $\times 10^9$/л	67,0 (62,0; 78,0) 7,312 (5,935;10,120) 8,0 (5,0; 11,0) 0,871 (0,531; 1,426)	59,0 (53,0; 64,0) 4,412 (3,257; 5,261) 5,0 (5,0; 8,0) 0,419 (0,306; 0,653)	0,0015 0,00005 0,0945 0,0027
Эозинофилы, % $\times 10^9$/л	1,0 (1,0; 2,0) 0,124 (0,102; 0,204)	1,0 (1,0; 3,0) 0,110 (0,082; 0,245)	0,1335 0,3837
Моноциты, % $\times 10^9$/л	4,0 (3,0; 6,0) 0,487 (0,355; 0,598)	4,0 (3,0; 7,0) 0,326 (0,247; 0,499)	0,5755 0,1213
Шизоциты (количество)	1,0	1,0	
СОЭ, мм/час	35,0 (28,0; 42,5)	34,0 (21,0; 40,0)	0,3234

Из данных таблицы 1 следует, что особенностью ПЭ является лейкоцитоз с повышенным уровнем гранулоцитов и сдвигом клеток в сторону палочкоядерных нейтрофилов, что характеризует воспалительный процесс у беременных 1-й группы. Шизоциты в мазках периферической крови были обнаружены у одной пациентки с аГУС и одной пациентки с тромбозом нижней полой вены.

Результаты биохимического исследования у пациенток представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Биохимические показатели сыворотки крови у беременных женщин исследуемых групп, Me (Q25; Q75)

Показатели	Результаты исследования		p
	1-я группа, n=31	2-я группа, n=15	
Общий белок, г/л	54,0 (51,0; 61,0)	67,0 (60,0; 71,0)	0,000012
Альбумин, г/л	31,0 (28,0; 36,0)	39,0 (35,0; 45,0)	0,000097
СРБ, мг/л	18,2 ((7,9; 29,8)	6,3 (2,8; 10,0)	0,01164
Трансферрин, мкмоль/л	31,4 (27,0; 36,0)	34,4 (3,62; 40,3)	0,2512
Общий белок/ СРБ	2,4 (2,2; 5,2)	10,8 (7,4; 24,2)	0,000060
Альбумин/ СРБ	1,3 (0,7; 2,8)	5,4 (4,1; 14,6)	0,000067
Трансферрин/ СРБ	3,1 (1,0; 4,5)	5,5 (3,1; 10,9)	0,03005
Ферритин, мкг/л	67,0 (39,5; 128,0)	64,5 (38,0;75,5)	0,5014
Гаптоглобин, мг/дл	35,0 (16,9; 62,7)	51,5 (35,0; 63,5)	0,1793
Глюкоза, ммоль/л	4,4 (3,7; 5,5)	4,6 (4,2; 5,1)	0,7219
Общий билирубин, мкмоль/л	9,0 (6,0; 13,0)	7,0 (6,0; 12,0)	0,7660
Связанный билирубин, мкмоль/л	5,3 (5,2; 74,0)	3,3 (3,0;3,70)	0,0025
АлАТ, Е/л	25,0 (18,0; 55,0)	26,0 (12,0; 35,0)	0,2741
АсАТ, Е/л	34,0 (28,0; 52,0)	23,0 (17,0; 30,0)	0,0012
ЛДГ, Е/л	596,0 (434,0; 763,0)	373,0 (256,0; 424,0)	0,000053
ЩФ, Е/л	109,0 (87,0; 128,0)	76,0 (47,0; 90,0)	0,0029
ПЩФ, нг/л	98,0 (69,5; 197,0)	223 (59,0; 363,0)	0,4152
ПЩФ/ЩФ	1,1 (0,8; 1,8)	2,0 (0,8; 14,1)	0,1384
ГГТП, Е/л	29,0 (21,0; 41,0)	19 (15,0; 27,0)	0,0088
КК, Е/л	109,5 (55,0; 197,0)	56,0 (37,0; 94,0)	0,0342
МВ КК, Е/л	18,0 (9,0; 44,0)	8,0 (4,0;14,0)	0,0620
α-Амилаза	30,5 (21,0; 49,0)	48,0 (41,5; 64,0)	0,0091
Мочевина, ммоль/л	5,5 (3,4; 7,1)	3,0 (2,5; 3,5)	0,0006
Креатинин, мкмоль/л	76,0 (67,0; 99,0)	66,0 (56,0; 75,0)	0,0074
Железо, мкмоль/л	13,4(11,1; 21,4)	12,1 (10,0; 16,5)	0,3232
Триацилглицерины, ммоль/л	3,0 (2,5; 4,3)	2,1 (2,0;3,8)	0,0072
ОХС, ммоль/л	6,2 (4,4; 7,0)	6,4 (5,0; 7,5)	0,4818
α-ХС, ммоль/л	1,5 (1,2;1,9)	1,9 (1,7; 2,1)	0,0420
β-ХС, ммоль/л	3,3 (2,4; 4,5)	3,4 (2,3; 4,9)	1,0000
Прогестерон, нмоль/л	174,0 (55,0; 408,8)	441,5 (48,5; 769,1)	0,34
Прогестерон / ОХС	37,6 (23,4; 95,1)	87,2 (15,3; 118,2)	0,4356
Свободный гемоглобин, г/л	0,1 (0,1; 0,2)	0,07 (0,05; 0,11)	0,02263

Полученные результаты свидетельствуют об особенностях ряда биохимических показателей у беременных с ПЭ в сравнении с пациентками с тромботическими осложнениями, что проявлялось выраженной гипопротеинемией, снижением транспортной функции белков альбумина и трансферрина, повышенным уровнем С-реактивного белка. Характерным признаком гемолиза при ПЭ явилась повышенная активность ЛДГ и содержание свободного гемоглобина в сыворотке крови.

Холестатический гепатоз возникает у 0,1–2% беременных, обычно в третьем триместре и реже во втором. О синдроме холестаза у беременных с ПЭ свидетельствует

повышенный уровень связанного билирубина, активности щелочной фосфатазы (ЩФ) и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП). Кроме того, у беременных с ПЭ отмечался более высокий уровень триглицеридов и сниженная концентрация α-ХС в сыворотке крови.

Отличием пациенток 1-й группы от 2-й явилось нарушение экскреторной функции почек, у беременных с ПЭ отмечалось повышение уровня креатинина и мочевины в сыворотке крови.

Результаты исследования показателей гуморального и клеточного иммунитета, цитокинового спектра представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Показатели иммунной системы и цитокиновый спектр у беременных женщин исследуемых групп, Me (Q25; Q75)

Показатели	Результаты исследования		P
	1-я группа	2-я группа	
Т-лимфоциты (CD3+), % $\times 10^9$/л	78,55 (73,3; 81,9) 1,02 (0,79; 1,80)	79,2 (73,2; 82,1) 1,45 (1,20; 1,70)	0,5748 0,5748
Т-хелперы CD3+ CD4+, % $\times 10^9$/л	49,6 (41,3; 51,4) 0,70 (0,47; 1,10)	47,6 (43,9; 52,0) 0,88 (0,60; 1,02)	0,9384 0,1964
Цитотоксические Т-лимфоциты CD3+ CD8+, % $\times 10^9$/л	26,0 (19,9; 31,3) 0,37 (0,28; 0,60)	26,9 (24,4; 30,0) 0,49 (0,39; 0,60)	0,4859 0,057
ИРИ	1,9 (1,4; 2,4)	1,9 (1,6; 2,1)	0,938
NK-клетки (CD3–CD16+ CD56+), % $\times 10^9$/л	6,0 (4,1; 12,5) 0,10 (0,08; 0,17)	6,7 (4,8; 8,2) 0,10 (0,08; 0,19)	0,938 0,567
(CD4 + CD8) / NK	13,9 (6,4; 20,0)	11,9 (9,6; 15,9)	0,3234
В-лимфоциты (CD19+), % $\times 10^9$/л	10,8 (9,3; 14,1) 0,16 (0,09; 0,27)	8,8 (6,8; 12,7) 0,19 (0,10; 0,26)	0,3283 0,6991
С3, мг/дл	107,0 (87,0; 120,0)	116,0 (97,0; 153,4)	0,0761
С4, мг/дл	17,5 (10,7; 23,5)	24,0 (21,0; 32,0)	0,0079
IgA, г/л	1,7 (1,3; 1,9)	2,3 (2,2; 3,0)	0,2075
IgG, г/л	6,2 (5,2; 7,6)	9,3 (7,2; 12,4)	0,0065
IgM, г/л	1,2 (1,1; 1,5)	1,8 (0,9; 2,2)	0,1868
ИЛ-1β, пг/мл	17,7 (7,1; 28,2)	30,4 (7,9; 60,9)	0,6811
ИЛ-8, пг/мл	67,1 (57,5; 90,8)	55,5 (45,4; 78,5)	0,3432
ФНОα, пг/мл	18,5 (5,3; 36,5)	29,3 (9,2; 75,9)	0,4053

Комментируя показатели гуморального иммунитета (таблица 3), выявлен сниженный уровень IgG у беременных с ПЭ, при этом у пациенток данной группы наблюдалась перераспределительная лимфоцитопения (p=0,0003). О снижении гуморального иммунитета у беременных с ПЭ показывает также индекс отношения лимфоцитов к сегментоядерным нейтрофилам [9]: у беременных с тромботическими осложнениями он составил 0,484, а у беременных с ПЭ – 0,255. Таким образом,

лейкоцитарный индекс отражающий взаимоотношение гуморального и клеточного звеньев иммунной системы, у беременных с ПЭ был снижен в 1,9 раза.

В таблице 4 представлены показатели апоптоза и маркеров эндотелиальной дисфункции у пациенток обследованных групп.

Таблица 4 – Содержание АИФ, CD95, ФВ, АДАМТС-13, эндотелина-1 и количество циркулирующих эндотелиоцитов у пациенток исследуемых групп, Me (Q25; Q75)

Показатели	Результаты исследования		P
	1-я группа	2-я группа	
АИФ, нг/мл	0,39 (0,24; 0,62)	0,47 (0,37; 0,49)	0,8613
CD95 (Fas-антиген), %	0,91 (0,30; 1,60)	1,60 (1,00; 2,70)	0,2358
Фактор Виллебранда, нг/мл	8,90 (0,70; 12,22)	9,56 (5,00; 19,95)	0,6562
АДАМТС-13, нг/мл	7,56 (3,41; 9,53)	8,19 (6,49; 10,11)	0,5070
Эндотелин-1, пг/мл	66,53 (43,03; 108,32)	63,13 (40,74; 78,71)	0,6044
Эндотелиоциты, в 20 мкл плазмы	8,63 (5,00;15,00)	8,00 (6,00;10,00)	0,9740

Субпопуляционный состав клеточного иммунитета (таблица 3), цитокиновый спектр, показатели апоптоза, маркеры сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и дисфункции эндотелия (таблица 4) не выявили различий в группах пациенток. Полученные результаты можно принять как общность патогенетических механизмов апоптоза и эндотелиальной дисфункции у пациентов с приведенными клиническими синдромами ТМА.

При анализе тестов коагулограммы (таблица 5) выявлено удлинение протромбинового времени (ПВ) и международного нормализованного отношения (МНО), снижение активности факторов протромбиновго комплекса (АФПК) у беременных женщин с тромботическими осложнениями, что связано, вероятно, с применением антикоагуляционной терапии у отдельных пациенток данной группы.

Таблица 5 – Показатели коагулограммы у пациенток исследуемых групп, Me (Q25; Q75)

Показатели	Результаты исследования		P
	1-я группа, n=31	2-я группа, n=15	
АЧТВ, с	27,8 (24,6;32,2)	28,9 (26,8; 34,3)	0,1917
Ratio	1,0 (0,9; 1,2)	1,0 (1,0; 1,2)	0,1761
ПВ, с	10,0 (9,4; 10,9)	11,6 (10,9; 12,8)	0,0013
АФПК, %	128,3 (108,2; 154,5)	87,0 (77,8; 102,4)	0,0002
МНО	0,856 (0,797; 0,932)	0,992 (0,932; 1,093)	0,0004
ТВ, с	19,0 (16,7; 22,9)	16,6 (15,9; 22,0)	0,1544
Фибриноген, г/л	5,6 (4,6; 7,7)	5,9 (5,0; 6,9)	0,5330
Д-димер, нг/мл	836,5 (434,0; 1975,0)	465,0 (237,0; 1422,0)	0,0897
Ат III	70,1 (61,6; 82,5)	55,5 (49,4; 83,8)	0,3758

Результаты агрегационной функции тромбоцитов и эритроцитов представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Исследование агрегационной функции тромбоцитов и эритроцитов у беременных исследуемых групп, Me (Q25; Q75)

Индукторы агрегации	1-я группа, n=20	2-я группа, n=14	p
Спонтанная агрегация			
Скорость агрегации, %/мин	2,8 (1,2; 4,1)	1,3 (1,0; 1,8)	0,0771
Степень агрегации, %	3,9 (2,0; 5,0)	6,7 (4,0; 8,4)	0,0235
Время агрегации, мин	8,3 (4,1; 9,4)	9,4 (8,0; 10,0)	0,1056
Адреналин, 5,0 мкмоль/л			
Скорость агрегации, %/мин	9,0 (5,2; 11,4)	11,1 (5,7; 18,0)	0,1641
Степень агрегации, %	43,7 (17,9; 64,1)	82,5 (27,9; 93,5)	0,03528
Время агрегации, мин	10,4 (9,4; 13,6)	10,0 (9,4; 10,2)	0,1520
АДФ, 0,5 мкмоль/л			
Скорость агрегации, %/мин	36,2 (23,8; 43,4)	35,6 (29,0; 54,6)	0,4385
Степень агрегации (максимальная агрегация), %	46,4 (34,9; 54,9)	58,5 (34,3; 73,6)	0,4982
Время агрегации, мин	2,3 (1,5; 4,4)	2,5 (1,3; 5,4,)	1,000
Индуктор АДФ, 1,5 мкмоль/л			
Скорость агрегации, %/мин	33,6 (21,1; 43,0)	55,2 (44,8; 59,2)	0,0008
Степень агрегации, %	63,7 (53,3; 72,4)	76,6 (67,0; 92,7)	0,1290
Время агрегации, мин	4,5 (4,4; 6,4)	6,0 (5,2; 8,1)	0,3078
Коллаген, 20 мкмоль/л			
Скорость агрегации, %/мин	5,0 (3,4; 9,5)	5,0 (1,6; 18,6)	0,7606
Степень агрегации, %	81,7 (69,2; 100,8)	92,7 (78,3; 101,4)	0,2608
Время агрегации, мин	8,5 (7,4; 9,9)	9,4 (8,3; 10,1)	0,4438
Ристомицин, 1,5 мг/мл			
Скорость агрегации, %/мин	85,2 (70,2; 93,4)	57,1 (35,4; 84,4)	0,1280
Степень агрегации, %	91,4 (87,4; 100,0)	92,1 (78,6; 104,1)	0,8445
Время агрегации, мин	9,3 (7,4; 9,7)	7,9 (6,6; 9,0)	0,1397
Агрегация эритроцитов. Адреналин, 5,0 мкмоль/л			
Скорость агрегации, %/мин	1,9 (0,8; 4,6)	4,2 (1,4; 5,6)	0,2205
Степень агрегации, %	67,4 (58,8; 72,2)	562,1 (53,0; 68,8)	0,2744
Время агрегации, мин	11,7 (9,5; 15,1)	14,9 (12,2; 17,2)	0,0605

Агрегатограмма групп обследованных пациенток различалась повышенной степенью спонтанной и адреналин-идуцированной агрегации, а также высокой скоростью агрегации с субпороговой концентрацией 1,5 мкмоль/л АДФ у беременных с тромботическими состояниями. Полученные значения показателей агрегационной функции тромбоцитов является характерным признаком для тромботических состояний.

Заключение. Подводя итоги результатов обследования беременных с преэклампсией умеренной и тяжелой степенью и тромботическими состояниями, следует выделить отличительные особенности в клинико-лабораторных показателях.

На фоне тромбоцитопении, выраженной гипопротеинемии и снижения основных транспортных белков плазмы крови альбумина и трансферрина у беременных с преэклампсией характерным явилось наличие острого воспалительного процесса (лейкоцитоз с увеличением количества сегментоядерных и палочкоядерных нейтрофилов, повышенный уровень С-реактивного белка).

Характерным признаком гемолиза у пациенток с преэклампсией явилась высокая активность ЛДГ и повышенное содержание свободного гемоглобина в сыворотке крови.

О синдроме холестаза у беременных с преэклампсией свидетельствует повышенный уровень связанного билирубина, увеличенная активность ЩФ и ГГТП.

Нарушение экскреторной функции почек у беременных с преэклампсией характеризовалось повышенным уровнем креатинина и мочевины в сыворотке крови.

Характерным признаком для тромботических состояний явилась повышенная спонтанная активность тромбоцитов и агрегация с адреналином, а также высокая скорость и тромбоцитов с субпороговой концентрацией АДФ. Гиперагрегационный синдром является фактором риска тромботических осложнений.

Субпопуляционный состав клеточного иммунитета, цитокиновый спектр и показатели дисфункции эндотелия, апоптоза, маркеры активации сосудисто-тромбоцитарного гемостаза не выявили различий в группах пациенток с преэклампсией и тромботическими состояниями. Данное положение можно принять как общность патогенетических механизмов у пациентов с клиническими синдромами тромботической микроангиопатии.

Литература

1. Нагоев, Т.М., Муминова, К.Т., Ходжаева, З.С., Холин, А.М., Зиганшина, М.М., Козлова, А.А., Мартиросян, Я.О. Материнская гемодинамика и преэклампсия // Акушерство и гинекология. – 2020. – №1. – С. 5–12.

2. Ковалев, В.В., Кудрявцева, Е.В. Молекулярно-генетические девиации и акушерская патология // Акушерство и гинекология. – 2020. – №1. – С. 26–34.

3. Курлович, И.В., Ровдо, А.Г., Белуга, М.В., Бурьяк, Д.В., Капора, Т.Ч., Зубовская, Е.Т., Демидова, Р.Н., Юркевич, Т.Ю., Бобович, А.А. Осложнения беременности и жизнеугрожающие состояния в акушерстве / И.В. Курлович, А.Г Ровдо., М.В Белуга и др. // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. науч. трудов. – Вып. 13. – Минск, 2020. – С. 130–136.

4. Тромботические микроангиопатии в акушерской практике / А.Д. Макацария [и др.]. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 304 с.

5. Макацария, А.Д. Преэклампсия и HELLP-синдром как проявления тромботической микроангиопатии / А.Д. Макацария, С.В. Акиньшина, В.О. Бицадзе // Акушерство и гинекология. – 2014. – №4. – С. 4–10.

6. Курлович, И.В. Тромботическая микроангиопатия в практике акушера-гинеколога (обзор литературы) / И.В. Курлович, М.В., Белуга, Е.Т. Зубовская, Е.А. Матач, И.В. Митрошенко,

Р.Н. Демидова, Т.Ю. Юркевич, В.В. Римашевский // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2019. – №4 (9). – С. 530 – 541.

7. Момот, А.П. Проблема тромбофилии в клинической практике // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2015. – №1. – С. 36–48.

8. Курлович, И.В. Беременность и тромбофилия: риски развития тромбоэмболических осложнений / Курлович И.В., Э.В. Дашкевич, М.В. Белуга, Е.А. Матач, Р.Н. Демидова, И.В. Митрошенко, Е.Т. Зубовская, Т.Ю. Юркевич, Н.А. Бухвальд // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. науч. трудов. – Вып. 11. – Минск, 2018. – С. 89–94.

9. Молчанова, Е.В. Использование интегральных гематологических индексов в оценке течения генитального эндометриоза // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2013. – №3 (27) – С. 36–41.

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF CLINICAL AND LABORATORY PARAMETERS IN PREGNANT WOMEN WITH PREECLAMPSIA AND THROMBOTIC COMPLICATIONS

Kurlovich I. [1], Zubovskaya E. [1], Peresada O. [2], Buryak D. [1], Kapora T. [1], Dziamidava R. [1], Pankratova O. [1], Blyga Z. [1], Grin O. [1], Rudova I. [1]

[1] State institution «Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child»,
[2] State educational establishment «Belarusion medical academy of postgraduate education», Minsk, Belarus

In order to conduct a comparative characterization of clinical and laboratory parameters, 46 pregnant women with moderate and severe preeclampsia and 15 patients with the most common thrombotic complications of pregnancy (venous thrombosis of various localization) were examined.

Hematological and biochemical studies were performed, the subpopulation composition of T-lymphocytes, the level of cytokines, the apoptosis of the inducing factor, endothelin-1 was determined, the number of endotheliocytes and schizocytes was counted, and hemostasis, the aggregation function of platelets and erythrocytes were studied.

Distinctive features of clinical and laboratory parameters in the group of pregnant women with preeclampsia were revealed, indicating the presence of acute inflammatory process, signs of hemolysis, cholestasis syndrome, violation of excretory kidney function.

The subpopulation composition of cellular immunity, cytokine spectrum and indicators of endothelial dysfunction, apoptosis, markers of activation of vascular-platelet hemostasis revealed no differences in the groups of patients with preeclampsia and thrombotic conditions. This provision can be taken as a common pathogenetic mechanisms in patients with clinical syndromes of thrombotic microangiopathy.

Keywords: pregnant women, thrombotic complications, preeclampsia, clinical and laboratory indicators.

Поступила 12.10.2022

УДК [616.718.192+616.318]-08-053.13

ВОЗМОЖНОСТИ ВНУТРИУТРОБНОЙ КОРРЕКЦИИ ОБРАЗОВАНИЙ МАЛОГО ТАЗА И БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ У ПЛОДА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Курлович И.В.[1], Тихоненко И.В.[2], Белуга М.В.[1], Бурьяк Д.В.[1], Капора Т.Ч.[1], Зубовская Е.Т.[1], Юркевич Т.Ю.[1], Демидова Р.Н.[1]

[1] Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
[2] Государственное учреждение образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. В статье представлен обзор литературы, посвященной современным методам внутриутробной коррекции образований малого таза и брюшной полости у плода, в том числе крестцово-копчиковых тератом, и их результатах.

Ключевые слова: киста яичника, крестцово-копчиковая тератома, плод, внутриматочная аспирация, радиочастотная абляция, лазерная абляция.

Введение. Образования малого таза и брюшной полости составляют около 10% всех образований плода, визуализируемых при ультразвуковом скрининге. Необходимо проводить дифференциальную диагностику между кистами желудочно-кишечного происхождения, кистами мочеполового происхождения и крестцово-копчиковыми тератомами.

Цель исследования: определить возможности внутриутробной коррекции образований малого таза и брюшной полости у плода, в том числе крестцово-копчиковых тератом.

Материалы и методы исследования. Обзор зарубежных статей, в которых сообщалось о методах внутриутробной коррекции образований малого таза и брюшной полости у плода, в том числе крестцово-копчиковых тератом, их результатах.

Результаты исследования и обсуждение. Образования малого таза и брюшной полости составляют около 10% всех образований плода, визуализируемых при ультразвуковом скрининге. Когда на пренатальном ультразвуковом исследовании обнаруживается киста брюшной полости и/или малого таза плода, варианты дифференциальных диагнозов являются обширными (таблица 1) [1].

Таблица 1 – Список кист, происходящих из органов брюшной полости, кист кишечного происхождения и кист мочеполового происхождения

Кисты желудочно-кишечного происхождения	Кисты мочеполового происхождения
Кисты, возникающие из органов: – кисты печени и холедоха – кисты селезенки – кисты поджелудочной железы Кисты кишечного происхождения: – атрезия двенадцатиперстной кишки – кисты кишечного размножения – лимфатические пороки развития и брыжеечные кисты	Кисты мочевыводящих путей – обструкция выходного отверстия мочевого пузыря – поликистоз почек – простые кисты почек – препятствия мочевыводящих путей – удвоение органов мочевой системы – уретероцеле Кисты яичников Гидрокольпос при аномалиях клоаки

В большинстве случаев при наличии кисты брюшной полости/малого таза тактика выжидательная. Внутриутробное вмешательство при кистах желудочно-кишечного тракта не требуется.

Кисты яичников – наиболее часто пренатально диагностируемые кисты брюшной полости (малого таза). Kirkinen P. и Jouppila P. (1985) [2] сообщают о частоте кист яичников у плода 1 на 2625 беременностей; по данным 25-летнего наблюдения Bryant A., Laufer M. (2004), они встречаются с частотой 1 на 2500 живорожденных [3].

Американская ассоциация детских хирургов (APSA, 2018) обозначила следующие ультразвуковые критерии кисты яичника [1]:

- кистозное образование с одной стороны брюшной полости плода;
- нормальное строение мочевой системы;
- нормальное строение желудочно-кишечного тракта;
- женский пол плода.

Чаще всего они обнаруживаются в третьем триместре, небольшого размера и проходят спонтанно после родов, как только яичник плода изолируется от материнских гормонов. Тем не менее осложнения могут включать внутрикистозное кровоизлияние, перекрут яичника/придатков и сдавливание окружающих органов [4,5]. Кисты большого размера могут вызвать обструкцию мочевыделительной системы, кишечника, развитие многоводия, гипоплазию легких. В некоторых случаях требуется хирургическое вмешательство новорожденному, часто включающее оварэктомию или сальпингооварэктомию (рисунок 1).

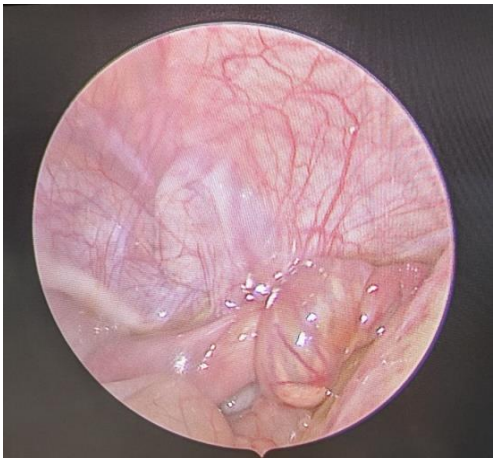


Рисунок 1 – внутриутробный перекрут правых придатков, подтвержденный при лапароскопии новорожденному на 17 день после рождения и потребовавший правосторонней аднексэктомии

Яичники формируются в результате утолщения мезотелиального слоя брюшины и образования примитивной гонады, далее опускаются на уровень дна матки, что обусловливает расположение кист в брюшной полости, а, учитывая слабость связок, яичники плода и новорожденного более склонны к перекруту, чем в постпубертатном периоде. Кисты яичников размером более 3 см подвергаются большему риску перекрута. При ультразвуковом исследовании кисты яичников можно разделить на простые и сложные. Простые кисты круглые, анэхогенные, однокамерные и тонкостенные, в то время как сложные кисты толстостенные с неоднородной

эхогенностью, с уровнем жидкости и внутрикистозными перегородками. Наличие сложных кист убедительно свидетельствует о перекруте яичника.

Единственным способом предотвратить описанные осложнения является внутриматочная аспирация кисты яичников под ультразвуковым контролем.

По результатам систематического обзора 92 нерандомизированных исследований [6], в которых сообщалось о 380 кистах яичников более 30 мм (324 наблюдаемых, 56 аспирированных внутриутробно), общая частота самопроизвольного рассасывания при консервативном наблюдении кист составила 46%, но снижалась с увеличением размера кисты. Риск внутриутробного перекрута яичников в случаях консервативного наблюдения зависел от размера кисты и особенно прослеживался в диапазоне 30–59 мм (15–34%). Частота пренатального перекрута при простых кистах ≥40 мм была ниже при аспирации, чем при консервативном лечении кист (0% против 10%, p=0,03). При внутриутробной аспирации кист частота хирургических вмешательств новорожденному была ниже (7%) по сравнению с консервативно наблюдаемыми кистами (49 %, p<0,001).

Во Франции проведено многоцентровое, проспективное, рандомизированное открытое исследование, результаты которого опубликованы в 2018 году [7], которое включало в двух параллельных группах женщин из девяти амбулаторных отделений фетальной медицины с одноплодной беременностью ≥ 28 недель беременности и плодом женского пола с диагностированной при ультразвуковом исследовании простой кистой яичника, определяемой как единственная полностью анэхогенная кистозная структура размером ≥ 30 мм. Из 61 участника 34 проводилась внутриматочная аспирация кисты и 27 наблюдались консервативно. Частота неонатального вмешательства достоверно не различалась между группами внутриматочной аспирации и консервативного наблюдения (20,6% против 37,0%; относительный риск (ОР) 0,55; 95% ДИ 0,24–1,27). Тем не менее в группе с внутриматочной аспирацией кисты наблюдалось достоверное увеличение частоты внутриутробной инволюции кисты (47,1% против 18,5%; ОР 2,54; 95% ДИ 1,07–6,05) и снижение частоты овариэктомии (3,0% против 22,0%; ОР 0,13; 95% ДИ 0,02–1,03) по сравнению с выжидательной тактикой. Необходимо отметить, что преждевременных родов после внутриматочной аспирации кисты не наблюдалось.

Внутриматочная аспирация кисты в случаях сложных кист яичников (с большой вероятностью перекрута) не проводится.

Важное значение имеет также ведение беременности у женщин с крестцово-копчиковыми тератомами (ККТ) у плода. ККТ являются наиболее распространенными экстрагонадными опухолями зародышевых клеток у младенцев и детей раннего возраста, частота которых, по оценкам, составляет 1 на 20 000 – 27 000 плодов [8,9]. ККТ чаще возникают у девочек, чем у мальчиков, в соотношении 3:1 и 4:1.

Классификация опухолей исходя из их локализации условна, но применима в практике и помогает структурировать наши представления об опухолях плода. Классификация крестцово-копчиковых тератом важна для пренатального консультирования, планирования постнатальной тактики и для фетальной хирургии в случае необходимости.

Тип 1 (Альтман) (46,7%) – опухоль, полностью расположенная снаружи, иногда прикрепленная к телу только узкой ножкой. Этот тип легко идентифицируется при УЗИ; легко резецируется с низкой смертностью.

Тип II (34,1%) – преимущественно наружная опухоль, но с внутритазовым распространением.

Тип III (8,8%) – преимущественно внутритазовая опухоль, сложно определяемая при УЗИ при ее незначительных размерах.

Тип IV (9,8%) – опухоли с полностью внутритазовым расположением, известные также как пресакральные тератомы или ретроректальные тератомы. Диагностируются обычно поздно, после того как подвергаются злокачественной трансформации и становятся симптомными.

ККТ могут иметь преимущественно кистозный и преимущественно солидный компоненты. ККТ кистозного типа может быть заполнена серозной жидкостью, слизью или сальным секретом и выстлана истинным эпителием. Чем больше кистозного компонента, тем она более зрелая. Между тем большинство злокачественных опухолей имеют преимущественно солидную структуру.

Перинатальная смертность пренатально диагностированных ККТ колеблется от 25% до 37% [10]. Смерть наступает в основном у плодов с быстрорастущими, солидными и сильно васкуляризованными тератомами, которые могут вызвать тяжелую сердечную недостаточность. Последнее является следствием феномена «обкрадывания» опухолью, которая действует как большая артериовенозная мальформация. Сердечная недостаточность приводит к многоводию, водянке, внутриутробной гибели плода и преждевременным родам. Еще одно грозное осложнение – острая анемия, причиной которой могут быть спонтанный антенатальный разрыв опухоли или спонтанное кровоизлияние вследствие некротической или кистозной дегенерации. Кроме того, водянка может вызвать «зеркальный синдром» у беременной, который опасен для жизни матери.

Сдавление опухолью окружающих органов (эффект массы) проявляется смещением мочевого пузыря с обструкцией уретры и вторичным гидронефрозом, который может приводить к нарушению развития легких. Кроме того, можно обнаружить смещение кпереди прямой кишки, растяжение кишечника, гипоплазию мышц таза, микрокольпос, чаще при ККТ с выраженным внутренним компонентом. Большие опухоли могут привести к аномальной позиции плода в матке и вывиху бедер, сложно поддающемуся лечению даже после хирургического удаления опухоли.

В связи с пренатальными осложнениями плода проводятся следующие внутриутробные вмешательства для коррекции ККТ: открытая операция плода для удаления опухоли, радиочастотная абляция, лазерная абляция крупных сосудов и алкогольный склероз сосудов, а также койлинг (эмболизация сосудов спиралью) – для предотвращения сердечной недостаточности, внутриопухолевого артериовенозного шунтирования, уменьшения объема опухоли и отека плода с целью улучшения исходов для плода. При необходимости выполняют амниодренирование для снижения риска преждевременных родов и аспирацию кистозной ККТ, чтобы предотвратить разрыв опухоли при родах. При анемии у плода проводится внутриутробная трансфузия эритроцитных компонентов крови, особенно важно провести гемотрансфузию до проведения вмешательств на ККТ в связи с высоким риском кровоизлияния в опухоль и развития острой анемии у плода.

Для анализа и определения факторов, приводящих к неблагоприятным перинатальным исходам, проведено крупное когортное исследование всех плодов с пренатальным диагнозом ККТ в Нидерландах с 1998 по 2018 год [11]. Общая смертность (прерывание беременности до 24 недель, интранатальная и ранняя

неонатальная смертность) с пренатальным диагнозом ККТ в данном исследовании составила 32,1% (27/84). После исключения прерываний беременности смертность составила 13,1% (11/84). Выявлено, что кардиомегалия и водянка плода были значимыми факторами риска неблагоприятного исхода, оба фактора риска оставались значимыми при многофакторном анализе. Классификация Альтмана, многоводие, богатоваскуляризированная опухоль, морфология и срок беременности при постановке диагноза не имели связи с плохим исходом. Индекс объема опухоли (TVI) высчитывался во всех наблюдаемых случаях на протяжении беременности, кроме случаев прерывания беременности по медицинским показаниям до 24 недель. Было обнаружено, что индекс объема опухоли (TVI) больше увеличивался во время беременности в группе с плохим исходом по сравнению с группой с хорошим исходом.

Для оценки эффективности малоинвазивных методов лечения плодов с большими ККТ в Канаде был проведен ретроспективный обзор 5 случаев малоинвазивных операций за период с 2000 по 2012 года, проведенных в 2 центрах фетальной хирургии в Канаде и Бельгии [10]. Во всех 5 случаях имели место ККТ большого размера с признаками сердечной недостаточности в сроки беременности от 17/5 до 26/4 недель. Кровоток к опухолям прерывали с помощью фетоскопической лазерной абляции (n=1), радиочастотной абляциии (RFA; n=2) или интерстициальной лазерной абляции ± эмболизация сосудов спиралью (n=2). В 2 случаях произошли две внутриутробные смерти плода в связи с развившемся кровотечением. Остальные три случая привели к преждевременным родам в течение 10 дней после операции, один новорожденный умер. Двое детей выжили и не имели осложнений, связанных с внутриутробным вмешательством, но находились на длительном выхаживании в связи с недоношенностью. В ходе данного исследования также был проведен систематический обзор литературы по фетальной хирургии солидных ККТ с января 1980 по март 2013 года. Систематический обзор литературы выявил 16 ККТ, пролеченных с помощью малонвазивных операций, в связи с развитием водянки плода. Включая случаи, описанные выше, 6 из 20 плодов с водянкой выжили после проведения малоинвазивных операций, что составило 30%. Выживаемость после РЧА или интерстициальной лазерной абляции составила 45% (5/11). Средний срок беременности при родоразрешении после малоинвазивных операций составил 29,7±4,0 недели. Выживаемость после открытых операции на плоде у плодов с ККТ и водянкой составила 6/11 (55%), при этом средний срок беременности при родах составил 29,8±2,9 недели.

По результатам проведенного исследования фетальная хирургия при ККТ связана с показателями выживаемости от 30% до 50%, в отличие от 0% выживаемости, отмеченной у 10 плодов, которым фетальная терапия не проводилась [10]. Однако, учитывая их значительный риск, внутриутробные вмешательства на плоде с ККТ должны проводится в случаях с тяжелой сердечной недостаточностью и водянкой плода и не должны рассматриваться для плодов с небольшими или кистозными опухолями. Также не следует рассматривать в качестве подходящих кандидатов плоды только с высоким сердечным выбросом при отсутствии водянки, поскольку они могут переносить умеренно высокий сердечный выброс в течение длительных периодов времени при тщательном наблюдении.

Малоинвазивный подход представляет интерес, поскольку открытая хирургия плода приводит к значительному рубцеванию матки, с высоким риском репродуктивной и акушерской заболеваемости. Для определения эффективности

разных видов малоинвазивных методик проведено ретроспективное многоцентровое исследование, результаты которого опубликованы в 2016 году, включавшее когорту плодов с большими ККТ высокого риска перинатальных потерь во Франции и Бразилии в период с 2004 по 2010 год, а также систематический обзор литературы по всем случаям, перенесшим внутриутробное лечение ККТ [12]. Описаны два метода удаления опухоли: «интерстициальный» (когда целью является непосредственное удаление ткани опухоли) и «сосудистый» (когда целью является питающий опухоль сосуд). Радиочастотную абляцию и алкогольный склероз авторы отнесли к «интерстициальному» методу. При анализе 5 случаев собственного опыта и 28 случаев по литературным данным выявлено, что разница в выживаемости между группами интерстициальной и сосудистой абляции составила 19,8%, оцененная разница в скорости разрешения водянки между интерстициальной и сосудистой абляцией составили 36,7%. Авторы предположили, что интерстициальная абляция в большей мере способствует кровоизлиянию и некрозу опухоли и внутриутробной смерти, а выполнение лазерной абляции питающего сосуда (сосудистая абляция) с повторными процедурами, при необходимости, будет способствовать медленному уменьшению кровоснабжения опухоли и ее размера, что приведет к регрессии или разрешению водянки плода и, следовательно, улучшению выживаемости плода.

Заключение. В большинстве случаев кист брюшной полости или малого таза тактика выжидательная. Внутриутробное вмешательство при кистах желудочно-кишечного тракта не требуется. В случаях кист яичников целесообразно внутриматочная аспирация кисты при размерах кисты более 30–40 мм в связи с высоким риском внутриутробного перекрута, а также кист большого размера, вызывающие обструкцию мочевыделительной системы, кишечника, развитие многоводия, гипоплазии легких.

Крестцово-копчиковые тератомы больших размеров, осложняющиеся развитием сердечной недостаточности и водянки плода сочетаются с высокой перинатальной смертностью, в данных случаях проводятся следующие внутриматочные манипуляции: открытая операция плода для удаления опухоли, радиочастотная абляция, лазерная абляция крупных сосудов и алкогольный склероз сосудов, а также койлинг – для предотвращения сердечной недостаточности, внутриопухолевого артериовенозного шунтирования, уменьшения объема опухоли и отека плода с целью улучшения исходов для плода. При необходимости выполняют амниодренирование для снижения риска преждевременных родов и аспирацию кистозной ККТ, чтобы предотвратить разрыв опухоли при родах. При анемии у плода проводится внутриутробная трансфузия эритроцитных компонентов крови, особенно важно провести гемотрансфузию до проведения вмешательств на ККТ в связи с высоким риском кровоизлияния в опухоль и развития острой анемии у плода. При сравнительном анализе малоинвазивных методик лечения ККТ большую эффективность показал « сосудистый» метод удаления опухоли (когда целью является питающий опухоль сосуд).

На сегодняшний день проблема репродуктивного здоровья женщин является актуальной во всем мире из-за роста женского бесплодия. Поэтому сохранение овариального резерва при кистах большого размера, выявленных пренатально, является главной задачей при выполнении внутриматочной аспирации кист яичников.

Вопрос о пролонгировании беременности при выявлении крестцово-копчиковой тератомы решается индивидуально в каждом конкретном случае. ККТ с неблагоприятным прогнозом для жизни являются показанием для прерывания

беременности в сроке до 21/6 недель беременности. Однако в случае позднего выявления либо отказе от прерывания беременности таких пациенток следует направить в РНПЦ «Мать и дитя» для дообследования и определения дальнейшего плана медицинского наблюдения и оказания медицинской помощи.

Литература

1. Fetal Abdominal Cysts. American Pediatric Surgical Association. Prenatal Counseling. Series Congenital. – 2018. – 8 P.
2. Kirkinen, Pertti, P and Pentti, Jouppila. Perinatal aspects of pregnancy complicated by fetal ovarian cyst. // Journal of perinatal medicine. – 1985.
3. Bryant, A., Laufer, M. Fetal ovarian cysts: incidence, diagnosis and management // J ReprodMed. – 2004. – 49: 329–337.
4. Trinh, T.W., Kennedy, A.M. Fetal ovarian cysts: review of imaging spectrum, differential diagnosis, management, and outcome // Radiographics. – 2015. – 35: 621–635.
5. Bascietto, F., Liberati, M., Marrone, L., Khalil, A., Pagani, G., Gustapane, S., Leombroni, M., Buca, D., Flacco, M.E., Rizzo, G., Acharya, G., Manzoli, L., D'Antonio, F. Outcome of ovarian cysts diagnosed on prenatal ultrasound: a systematic review and meta-analysis // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2017. – 50: 20–31.
6. Tyraskis, A., Bakalis, S., David, A.L., Eaton, S., De Coppi, P. A systematic review and meta-analysis on fetal ovarian cysts: impact of size, appearance and prenatal aspiration // Prenat Diagn. – 2017 Oct. – 37(10): 951–958.
7. Diguisto, C., Winer, N., Benoist, G., Laurichesse-Delmas, H., Potin, J., Binet, A., Lardy, H., Morel, B., Perrotin, F. In-utero aspiration vs expectant management of anechoic fetal ovarian cysts: open randomized controlled trial // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2018 Aug. – 52(2): 159–164.
8. Sebire, N.J., Jauniaux, E. Fetal and placental malignancies: prenatal diagnosis and management // Ultrasound Obstet. Gyn. – 2009. – V. 33 (2). – P. 235–244.
9. Krekora, M., Zych-Krekora, K., Blitek, M., Kęsiak, M., Piaseczna-Piotrowska, A., Łukaszek, S., Krasomski, G., Słodki, M., Szaflik, K., Respondek-Liberska, M. Sacrococcygeal Teratoma // Ultrasound. – 2016. – V. 24(2). – P. 119–124.
10. Van Mieghem, T., Al-Ibrahim, A., Deprest, J., Lewi, L., Langer, J.C., Baud, D., O'Brien, K., Beecroft, R., Chaturvedi, R., Jaeggi, E., Fish, J., Ryan, G. Minimally invasive therapy for fetal sacrococcygeal teratoma: case series and systematic review of the literature // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2014 Jun. – 43(6): 611–9.
11. Van Heurn, L.J., Coumans, A.B.C., Derikx, J.P.M., Bekker, M.N., Bilardo, K.M., Duin, L.K., Knapen, M.F.C.M., Pajkrt, E., Sikkel, E., van Heurn, L.W.E., Oepkes, D. Factors associated with poor outcome in fetuses prenatally diagnosed with sacrococcygeal teratoma // Prenat Diagn. – 2021 Oct. – 41(11): 1430–1438.
12. Sananes, N., Javadian, P., Schwach Werneck Britto, I., Meyer, N., Koch, A., Gaudineau, A., Favre, R., Ruano, R. Technical aspects and effectiveness of percutaneous fetal therapies for large sacrococcygeal teratomas: cohort study and literature review // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2016 Jun. – 47(6): 712–9.

POSSIBILITIES OF INTRAUTERINE CORRECTION OF PELVIC AND ABDOMINAL FORMATIONS IN THE FETUS (REVIEW OF LITERATURE)

Kurlovich I.V.[1], Tichonenko I.V.[2], Buryak D.V.[1], Beluga M.V.[1], Kapora T.Ch.[1], Zubovskaya E.T.[1], Yurkevich T.Yu.[1], Demidova R.N.[1]

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

The article presents a review of the literature on modern methods of intrauterine correction of formations of the small pelvis and abdominal cavity in the fetus, including sacrococcygeal teratomas, and their results.

Keywords: ovarian cyst, sacrococcygeal teratoma, fetus, intrauterine aspiration, radiofrequency ablation, laser ablation.

Поступила 04.11.2022

УДК 618.14-006.36:[616:577.158.1]-055.2

СОСТОЯНИЕ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С МИОМОЙ МАТКИ

Кухарчик Ю.В., Гутикова Л.В.

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

Резюме. В проведенном исследовании нами установлено, что у женщин с миомой матки отмечается снижение показателей антиоксидантной защиты и перекисного окисления липидов по сравнению с группой контроля. Низкие концентрации диеновых коньюгатов, малонового диальдегида и каталазы в крови ассоциированы с наличием миомы матки у женщин репродуктивного возраста. Следовательно, одним из признаков наличия этой патологии у этих пациентов может являться изменение прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза.

Ключевые слова: миома матки, каталаза, диеновые коньюгаты, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система.

Введение. Одним из самых распространенных невоспалительных доброкачественных новообразований в гинекологической практике до настоящего времени является миома матки и рассматривается она ни как истинная опухоль, а как гормонально контролируемая гиперплазия мышечных элементов мезенхимального происхождения [1, 2]. По данным ряда авторов, средняя распространенность составляет около 30% [2, 3], при этом ее частота увеличивается с возрастом с пиком в период пременопаузы – в возрасте от 45 до 50 лет. Имеются данные, указывающие, что средний возраст развития миомы составляет в среднем 32-33 года, хотя описаны случаи возникновения миомы матки даже у нерожавших двадцатилетних девушек [1, 4, 5].

Существует несколько спорных теорий патогенеза развития миомы матки, но при этом выделяют три последовательные друг за другом стадии: первая, которая характеризуется образованием активной зоны роста в миометрии с ускоренным клеточным метаболизмом; вторая, для которой характерен рост опухоли без признаков дифференцировки, и третья, характеризующаяся ростом опухоли с дифференцировкой и созреванием [1, 3, 6].

Определены основные факторы риска развития миомы: позднее менархе, обильные менструации, высокая частота медицинских абортов. Кроме того, по данным Бохмана Я.В. с соавт. (1987), еще одним фактором риска развития пролиферативных процессов эндометрия при миоме матки являются гиперпластические процессы

эндометрия, которые выявляются в 2,5 раза чаще, чем у пациенток, не имевших гинекологических и других заболеваний. Показано, что даже при так называемом «бессимптомном» течении миомы матки гиперпластические процессы эндометрия диагностируются в 15–20% случаев, а при наличии у пациенток маточных кровотечений, патология эндометрия выявляется уже у каждой второй пациентки [5, 6, 7]. Другим, не менее значимым фактором риска развития миомы является генетическая предрасположенность, которая прослеживается практически у всех пациенток с данной патологией [1, 4].

Также одним важным звеном патогенеза развития миомы матки является состояние антиоксидантной системы организма и перекисного окисления липидов (ПОЛ). При нормальном функционировании организма антиоксидантная система блокирует образование высокоактивных свободных радикалов (активные формы кислорода), которые, являются одними из наиболее мощных стимулов, повреждающих клетки и ткани и небольшие количества кислорода, потребляемого митохондриями, постоянно конвертируются в супероксид-анионы, перекись водорода и гидроксильные радикалы. При избыточной продукции этих радикалов за счет активных форм кислорода происходит повреждение клеток, белков и ДНК, главное, ПОЛ, что ведет к тяжелому повреждению мембран. Активные формы кислорода стимулируют деление различных типов клеток [1, 4, 5, 6].

Таким образом, полученные разными учеными данные показывают разнонаправленные нарушения функционирования различных органов и систем при миоме матки, проявляющиеся в дисбалансе состояния иммунной и антиоксидантной системы организма, включая ПОЛ, а так же секреции половых гормонов, что приводит к изменениям функционального состояния репродуктивной системы в целом.

По нашему мнению, изучение свободнорадикальных процессов у пациентов репродуктивного возраста с миомой матки не только расширит представление о биохимических основах заболевания и функциональных резервах организма женщины, но и позволит выработать стратегию профилактики этой патологии.

Целью исследования: оценить состояние прооксидантно-антиоксидантной системы у женщин репродуктивного возраста с миомой матки.

Материалы и методы исследования. На основании информированного согласия было проведено обследование 60 женщин репродуктивного возраста. Контрольную группу составили 30 здоровых женщин, проходивших периодический медицинский осмотр в женской консультации. В основную группу вошли 30 женщин репродуктивного возраста с миомой матки, находящихся на стационарном лечении в отделении патологии беременности и гинекологическом отделении учреждения здравоохранения «Гродненский областной клинический перинатальный центр» для выполнения им миомэктомии.

Для реализации поставленной цели использованы клинические методы обследования пациенток: сбор анамнестических данных, общий осмотр, специальное гинекологическое исследование. Всем пациенткам проведены общепринятые лабораторно-инструментальные методы исследования: клинические и ряд основных биохимических показателей крови, анализ мочи; определение группы крови, резус-принадлежности, RW, бактериоскопическое и бактериологическое исследование содержимого влагалища и цервикального канала; ультразвуковое исследование внутренних половых органов (установление или исключения наличия миоматозных узлов).

Для каждой из пациенток заполнялась специально разработанная анкета, касающаяся медицинской истории, демографических, конституционных, наследственных факторов и факторов окружающей среды, с акцентом на клинических симптомах. Вся информация заносилась в компьютерную базу данных с целью последующей статистической обработки.

В исследование включались только женщины репродуктивного возраста.

Критериями исключения являлись: наличие у пациенток хронических заболеваний, например гипертонической болезни, диабета, почечной или сердечной патологии, аномалий развития репродуктивной системы.

В первые сутки после поступления в стационар у всех обследуемых проводили определение в крови продуктов ПОЛ (первичных и вторичных) и компонентов системы антиоксидантной защиты (АОЗ).

Определение концентрации диеновых коньюгатов (ДК), малонового диальдегида (МДА) и каталазы в крови определяли спектрофотометрическим методом с использованием спектрофлюориметра «Hitachi».

Результаты исследования обработаны на персональном компьютере с использованием стандартных компьютерных программ Statistica 10.0. Различия между группами по частоте изучаемых показателей присутствует при $p<0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. По нашим данным, возраст обследуемых пациенток варьировал от 21 до 42 лет (средний возраст 28,5±4,5 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 благоприятный 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 миомой матки чаще, чем в контрольной группе, встречались перенесенные инфекционные заболевания, частота которых в основной группе составила 54,4% и 26,7% – в контрольной группе. Частота встречаемости различной соматической патологии в группе с миомой матки была достоверно ($p<0,05$) выше, чем у здоровых беременных. Относительно наличия экстрагенитальной патологии, в основной группе отмечена высокая частота заболеваний желудочно-кишечного тракта – в 86,7% наблюдений, хронического тонзиллита – в 62,2%, в 32,2% – заболевания щитовидной железы. У 41,1% пациенток основной группы выявлено сочетание нескольких экстрагенитальных заболеваний.

При анализе исходов предыдущих беременностей отмечено, что в основной и контрольной группе своевременными родами закончились 31,1% и 46,6% соответственно. У пациенток основной группы по сравнению с группой контроля обращает на себя внимание высокий процент привычного невынашивания и недонашивание беременности. Так, в основной группе 28,9% беременностей закончились самопроизвольным выкидышем в 1 триместре гестации, неразвивающейся беременностью – 13,3%, 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, 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 ($p<0,05$).

Анализ менструальной функции пациенток основных групп показал, что возраст менархе, длительность менструального цикла и его продолжительность были сопоставимы, соответствовали нормам начала и становления полового развития в обеих группах.

При анализе особенностей сексуального анамнеза не установлено статистической разницы у изучаемой категории женщин. На момент обращения к гинекологу экстрагенитальная патология имела место у 53,3% женщин контрольной группы, 70% женщин основной группы. Статистически достоверная разница в количестве пациентов во всех группах с экстрагенитальной патологией была установлена ($p=0,043$) у пациенток контрольной и основной групп наблюдались заболевания органов пищеварения – 36,7% и 43,3% соответственно, мочевыделительной системы – 33,3% и 36,7% соответственно.

Большинство обследуемых женщин отмечали своевременное становление регулярного характера менструаций в течение первого года после менархе. Однако нарушения менструального цикла превалировали в основной группе группе (53,3%), тогда как в контрольной группе наблюдались реже (36,7%).

Что касается жалоб, то их предъявляли более половины женщин основной группы – 70%. Среди жалоб у обследованных женщин этой группы лидируют нарушения менструального цикла – 63,3%. В основном это аномальные маточные кровотечения и болезненные менструации – 86,7% и 66,7% соответственно. У женщин основной группы превалировали жалобы на патологические выделения из половых путей, на них указывали 53,3% женщин ($p\leq0,05$).

По результатам общего анализа крови у всех обследованных женщин основной группы нами установлено наличие анемии легкой степени (средний уровень гемоглобина составил 115,7±7,9 г/л).

Результаты морфологического исследования аспират-биоптатов из полости матки у женщин репродуктивного возраста с миомой матки показал наличие гиперпластических процессов эндометрия: у 16,7% женщин первой группы.

При оценке показателей системы ПОЛ у женщин с миомой матки отмечалось достоверное снижение концентрации ДК и МДА в 2 и 1,4 раза соответственно. Согласно полученным нами данным, средние значения активности каталазы в плазме крови у женщин контрольной группы составили 37,19±1,76 ммоль H_2O_2/мин/г Hb. У пациенток основной группы активность каталазы составила 19,63±1,93 ммоль H_2O_2/мин/г Hb и была достоверно снижена по отношению к группе контроля ($p<0,05$). Указанные характеристики оксидантной и антиоксидантной систем женщин основной и контрольной групп представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика оксидантной и антиоксидантной систем женщин наблюдаемых групп

Показатели	Контрольная группа (n=30)	Основная группа (n=30)
Каталаза (ммоль H_2O_2/мин/г Hb)	37,19±1,76	19,63±1,93*
МДА (мкмоль/л)	1,86±0,11	1,32±0,18*
ДК (Ед/мл)	0,758±0,042	0,372±0,031*

Примечание: * – $p<0,05$ – по сравнению с контрольной группой

Таким образом, результаты проведенного нами исследования показали, что у пациенток с миомой матки нами обнаружены признаки сниженной активности каталазы, что позволяет рассматривать процессы свободнорадикального окисления как отдельное метаболическое звено в патогенезе этой патологии.

Также можно предположить, что наблюдаемый дисбаланс в системе антиоксидантной защиты крови при этой доброкачественной опухоли тела матки, очевидно, связан со снижением содержания антиоксидантных систем и повышенной способности к свободно-радикальному окислению.

Исходя из этого, можно сделать вывод о направленности процесса, заключающегося в преобладающем накоплении конечных продуктов перекисного окисления липидов при миоме матки. Повышение ряда показателей липопероксидации совместно с увеличением показателей хемилюминесценции свидетельствует об усилении интенсивности реакций свободно-радикального окисления при миоме матки.

Вместе с тем высокие показатели ДК и МДА у женщин контрольной группы можно объяснить как реакцию организма женщины репродуктивного возраста, направленную на сохранение ее здоровья.

Рядом авторов доказано, что в условиях несостоятельности антиоксидантной системы организма женщины «мишенью» для биологического действия патогенных агентов (дисульфидов, перекисных соединений синглетного кислорода, супероксидных ионов и др.) являются белки, нуклеиновые кислоты, субстраты липидной природы, окисление которых приводит к их модификационным изменениям и, как следствие этого, – к нарушениям биологической активности, синтеза, транспорта ферментов, гормонов, витаминов, медиаторов, изменениям мембранной проницаемости, а также к энергетическому дефициту и нарушениям транспорта кислорода гемоглобином [8, 9].

Анализируя полученные результаты, мы обнаружили, что при наличии миомы матки (основная группа) активность процессов ПОЛ и каталазы в плазме крови снижена. Следовательно, полученные данные свидетельствуют о разнонаправленности окислительно-восстановительных механизмов у здоровых пациенток и у женщин с миомой матки и необходимости осуществления корригирующей свободнорадикальное окисление терапии.

Заключение. Таким образом, для миомы матки характерны различные изменения в составе растворимых дифференцировочных молекул, ассоциированные с изменениями процессов липопероксидации периферической крови. Одним из признаков наличия миомы матки у женщин репродуктивного возраста является изменение прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза, а степень выраженности метаболических нарушений в процессе реализации окислительно-восстановительного десинхроноза является толчком к формированию нарушений биохимических процессов на клеточном, тканевом, органном и организменном уровне, что диктует необходимость разработки новых методов терапии, направленной на своевременную профилактическую коррекцию свободнорадикального перекисного окисления липидов и способствующей оптимизации адекватных компенсаторных реакций организма женщины для сохранения ее репродуктивного потенциала.

Полученные данные обосновывают необходимость разработки комплексной программы прегравидарной подготовки у женщин репродуктивного возраста с миомой матки.

Литература

1. Савельева, Г.М. Гинекология. Национальное руководство / Г.М. Савельева, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, И.Б. Манухина, В.Е. Радзинский. – М.:ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 1048 с.

2. Koo, Y. Pregnancy outcomes and risk factors for uterine rupture after laparoscopic myomectomy: a single-center experience and literature review / Y. Koo, J. Lee, Y. Lee // J Minim Invasive Gynecol. – 2015. – Vol. 22. – №6. –P.1022–1030.

3. Angiogenesis and Endometriose / C.M. Becker [et al.] // Zentralbi Gynakol. – 2004. 6. – Vol. 126. – №4. – P. 252–258.

4. Баисова, Б.И. Гинекология / Г.М. Савельева, В.Г. Бреусенко. – М.:ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 432 с.

5. Тихомиров, А.Л. Миома матки / А.Л. Тихомиров, Д.М. Лубнин. – М.: МИА, 2006. – 176 с.

6. Ярмолинская, М.И. Миома матки: этиология, патогенез, принципы диагностики: Пособие для врачей / М.И. Ярмолинская. – СПб.: «Н-Л», 2013. – 80 с.

7. The estimated annual cost of uterine leiomyomatain the United States / E.R.Cardozo [et al.] // Am J Obstet. Gynecol. – 2012. – Vol.206(3). – P.211.1–211.9.

8. Сафронов, И.Д. Хоменко, Н.В., Трунов, А.Н. Активность реакций перекисного окисления липидов и уровень жирорастворимых антиоксидантов в крови у женщин с привычным невынашиванием беременности / И.Д. Сафронов, Н.В. Хоменко, А.Н. Трунов // Компенсаторно-приспособительные процессы: фундаментальные клинические аспекты: Материалы Всероссийской конференции. – Новосибирск, 2004. – С. 282.

9. Role of increased production of superoxide anions by NAD(P)H oxides and xanthine oxidase in prolonged endotoxemia / R.P. Brandes [et al.] // Hypertension. – 1999. – Vol.33. – №5. – P.1243–1249.

STATE OF PROOXIDANT-ANTIOXIDANT SYSTEM IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE WITH UTERINE MYOMA

Kukharchyk Yu.V., Gutikova L.V.

Grodno State Medical University,
Grodno, Belarus

In our study, we found that women with uterine myoma showed a decrease in antioxidant protection and lipid peroxidation compared to the control group. Low concentrations of diene conjugates, malondialdehyde and catalase in the blood are associated with the presence of uterine fibroids in women of reproductive age. Therefore, one of the signs of the presence of this pathology in these patients may be a change in prooxidant-antioxidant homeostasis.

Key words: uterine fibroids, catalase, diene conjugates, lipid peroxidation, antioxidant system.

Поступила 05.09.2022

УДК 578.827.1-055.2

ОЦЕНКА ТИПОВОГО СОСТАВА ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА У ИНФИЦИРОВАННЫХ ВЫСОКОКАНЦЕРОГЕННЫМИ ШТАММАМИ ЖЕНЩИН

Марковская Т.В.

Государственное учреждение
«Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения»,
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. В настоящей статье изложены основные причины возникновения и распространенности рака шейки матки (РШМ), занимающего второе место среди причин смерти от злокачественных заболеваний у женщин. Описаны современные методы скрининга данной патологии в соответствии с действующими инструкциями. В работе описаны результаты анализа типового состава вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР) у инфицированных женщин в возрасте от 22 до 45 лет, а также представлен спектр ассоциированных с ВПЧ и наиболее часто встречающихся патогенных и условно-патогенных микроорганизмов.

Ключевые слова: рак шейки матки, вирус папилломы человека высокого канцерогенного риска, цитологическое исследование.

Введение. Высокая частота заболеваемости РШМ в репродуктивном возрасте ассоциирована с вирусом папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР) [2]. Данные различных источников констатируют, что инфицированность ВПЧ в мире составляет от 30 до 80% [1] с ежегодной регистрацией около 570 тысяч новых случаев РШМ [10]. В настоящее время, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), РШМ занимает второе место среди причин смерти от злокачественных заболеваний у женщин, забирая более 275 100 жизней в год [5]. Согласно данным ВОЗ, ВПЧ считается самой частой инфекцией, передаваемой половым путем (ИППП). Общая инфицированность людей ВПЧ по некоторым оценкам приближается к 700 миллионам [4]. В 2020 году, по результатам Международного агентства в вопросах изучения рака ВОЗ, в мире было зарегистрировано 603 863 новых случая РШМ, а абсолютное количество смертельных исходов вследствие данного заболевания составило 341 680. Вместе с тем пятилетняя выживаемость пациенток с РШМ в 2020 году варьировала в разных странах от 37 до 77% [2].

В большинстве экономически развитых стран обследование на наличие ВПЧ ВКР включено в программу профилактики РШМ в качестве первичного скрининга. В нашей стране скрининг РШМ осуществляется в соответствии с инструкцией, определяющей порядок скрининга и ранней диагностики рака, утвержденной приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 30.11.2021 года «Об изменении приказов Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 28 июля 2017 года №830 и от 27 февраля 2018 года №177». Согласно инструкции, скрининг РШМ проводится у женщин в возрасте от 30 до 60 лет включительно (на момент проведения скрининга) путем выполнения тестирования ВПЧ 1 раз в 5 лет. Наличие двух отрицательных результатов ВПЧ-тестов является показанием к исключению женщины из целевой группы. Скрининг РШМ не проводится у женщин моложе 30 лет, женщинам в этой

возрастной категории выполняется тест Папаниколау (ПАП-тест) 1 раз в 3 года в возрасте 21, 24 и 27 лет [6]. Вместе с тем также существуют рекомендации на определение индекса пролиферативной активности экспрессии p16/Ki-67 только с целью дифференциальной диагностики степени тяжести поражения шейки матки при цитологических результатах (ASCUS, ASC-H, LSIL) (уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств – 5) [7].

В настоящее время в качестве цитологической классификации заболеваний шейки матки используется Бетесдинская терминология, принятая в 2014 году (Terminology Bethesda System, TBS). ВОЗ (WHO) и Международное агентство по исследованиям в области рака (МАИР, IARC) утвердили Международную гистологическую классификацию опухолей женских репродуктивных органов в 4-м издании, согласно которой плоскоклеточные интраэпителиальные поражения (SIL) подразделяют:

– низкую степень (Low-grade squamous intraepithelial lesions, LSIL), включающую койлоцитоз, плоскую кондилому и CIN I;

– высокую степень (High-grade squamous intraepithelial lesions, HSIL), включающую CIN II, CIN III, cancer in situ [9].

Считается, что длительная персистенция (более 24 месяцев) является причиной прогрессирования интраэпителиальной дисплазии и рака шейки матки [8,10]. Снижение клеточного иммунитета и дефицит местного и общего интерферонов обуславливают персистенцию вируса в организме. В случае дальнейшей персистенции ВПЧ – инфекции риск прогрессии заболевания до CIN III в течение 5 лет составляет: при нормальных результатах цитологического заключения (NILM) – 5–7,5%, при ASCUS – 8–10%, при LSIL – 15–17% [8].

Несмотря на возможности современной медицины: ранняя диагностика ВПЧ ассоциированных поражений шейки матки, профилактика рака шейки матки путем использования современных вакцин, – заболеваемость раком шейки матки и частота ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки остаются на высоком уровне.

Цель исследования: провести анализ видового состава ВПЧ ВКР у женщин в возрасте от 22 до 45 лет, обратившихся за консультационной помощью в государственное учреждение «Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения» (ГУ «РЦМРиБ»).

Материалы и методы исследования. В соответствии с поставленной целью в ретроспективное исследование случай-контроль были отобраны 23 пациентки, обратившиеся в течение 6 месяцев 2021 года за консультационной помощью в РЦМРиБ, в процессе обследования которых выявлены ВПЧ ВКР. Получено информированное согласие пациенток на включение в исследование, использование персональных данных и публикацию полученных результатов. Обследование включало общеклинические методы (сбор анамнеза, оценка жалоб, гинекологический осмотр), лабораторные методы исследования (скрининг ВПЧ ВКР (Квант 21), ПАП – тест/цитологическое исследование, скрининг ИППП (Фемофлор скрин), бактериологический посев на флору и чувствительность к антибиотикам из цервикального канала и влагалища), расширенную кольпоскопию и биопсию шейки матки с гистологическим исследованием. В результате полученных данных был выполнен анализ результатов с определением дальнейшей тактики согласно клиническим протоколам. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы BIOSTAT.EXE с применением описательной статистики.

Результаты исследования и их обсуждение. Средний возраст обратившихся пациенток составил 30,96±6,51 лет [22; 45]. Основные жалобы, по которым пациентки пришли на консультацию, были следующие: бели из половых путей – 34,8% (8); дискомфорт во влагалище и наружных половых органов – 30,4% (7); межменструальные кровянистые выделения из половых путей и боли внизу живота – 4,3% (1). У 30,4% (7) женщин жалоб при обращении не было.

Из общего числа пациенток у 19 выполнен ПАП-тест, результаты которого распределились следующим образом: NILM – 43,67% (10); ASC-US – 8,69% (2); LSIL – 17,39% (4); HSIL – 4,34% (1). У 17,39% (4) женщин выполнено цитологическое исследование из экто- и эндоцервикса и получен воспалительный тип мазка.

При ВПЧ тестировании у 39,1% (9) обнаружен один штамм папилломавирусной инфекции, у 51,9% (14) женщин – микст ВПЧ от двух до четырех штаммов. Частота встречаемости различных штаммов ВПЧ отражена в таблице 1. У 21,73% (5) женщин отмечено наличие Condyloma acuminate, инфицированных ВПЧ 6, 16, 39, 45, 53, 59, 66, 68 штаммами.

Таблица 1 – Частота встречаемости отдельных штаммов ВПЧ ВКР у женщин 22–45 лет

Штамм	Частота	Штамм	Частота	Штамм	Частота
6	2	35*	1	56*	1
11	0	39*	3	58	1
16	4	44*	3	59*	1
18	1	45	2	66*	4
26*	0	51*	2	68*	3
31	2	52	2	73*	3
33	1	53*	2	82*	2

В представленной таблице 1 жирным штифтом выделены штаммы ВПЧ, которые не покрывает вакцина Гардасил, а белки штаммов ВПЧ со звездочкой не входят в состав используемой за рубежом вакцины Гардасил 9.

Так же данная группа женщин была обследована на ИППП и условно-патогенную флору. Сочетание ВПЧ инфекции с ВПГ было обнаружено у 8,69% (2) пациенток, с уреаплазмозом – у 52,17% (12). Бактериальный вагиноз (БВ) и ВПЧ диагностированы у 34,78% (8) женщин, а сочетание ВПЧ инфекции и аэробного вагинита у 13,04% (3) пациенток. Наиболее частыми представителями аэробной флоры стали: золотистый стафилококк, фекальный энтерококк и кишечная палочка.

Заключение. Таким образом, в результате проведенного анализа нами получены данные, свидетельствующие о наличии широкого видового состава ВПЧ ВКР у инфицированных женщин в возрасте от 22 до 45 лет. Результаты нашего исследования констатируют о серьезности проблемы и необходимости дальнейшего совершенствования в разработке алгоритмов диагностики и лечения ВПЧ инфекции, а также важности первичной профилактики в виде не только вакцинации, но и в формировании у населения мотивации к здоровому образу жизни и ответственности за индивидуальное здоровье. Нами подтверждено частое сочетание ВПЧ с другими микроорганизмами.Так, наличие патогенной и условно-патогенной флоры во влагалище усугубляют течение ВПЧ – инфекции. БВ характеризуется снижением количества лактобактерий влагалища, а также увеличением облигатных и

факультативно-анаэробных микроорганизмов. Согласно некоторым данным, БВ нередко ассоциирован с возникновением диспластических процессов женских половых органов [3]. Исследования последних лет показали значимость сопутствующих ИППП в прогрессивном воздействии ВПЧ на клетки эпителиального покрова влагалища и шейки матки. Неоднократно доказано, что уре-микоплазменная инфекция, а также хламидийная усиливает риск развития предрака и рака шейки матки в 1,5–5 раз [5].

Литература

1. Булатова, И.А., Шевлюкова, Т.П., Ненашева, О.Ю., Щекотова, А.П., Спирина, А.Б. Оценка инфицированности высококанцерогенными типами вируса папилломы человека по данным скрининга // Акуш. и гинекол. – 2021. – №10. – С. 112–117.

2. Гилядова, А.В., Ищенко, А.А., Аполихина, И.А., Саидова, А.С., Ширяев, А.А., Самойлова, С.И., Алексеева, П.М., Эфендиев, К.Т., Решетов, И.В. Возможности применения фотодинамической терапии в лечении предраковых заболеваний и рака шейк матки // Акуш. и гинекол. – 2022. – №5. – С. 35–42.

3. Кира, Е.Ф., Халтурина, Ю.В. Микробиоценоз и локальный иммунологический статус влагалища // Акуш. и гинекол. – 2021. – №8. – С. 26–32.

4. Костава, М.Н. ВПЧ ассоциированные заболевания в вопросах и ответах // Акуш. и гинекол. – 2021. – №11. – С. 267–278.

5. Пак Р.В. Эпидемиологические особенности рака шейки матки в мире // Вестник КазНМУ. – 2019. – 1: 675–7.

6. Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь №1505 от 30.11.2021 года «Об изменении приказов Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 28 июля 2017 года №830 и от 27 февраля 2018 года №177».

7. Российское общество акушеров-гинекологов. Клинические рекомендации. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки. – М.;2020. – 59 с.

8. Франкевич, В.Е., Назарова, Н.М., Довлетханова, Э.Р., Гусаков, К.И., Кононихин, А.С., Бугрова, А.Е., Бржовский, А.Г, Прилепская, В.Н., Чаговец, В.В., Стародубцева, Н.Л., Сухих, Г.Т. Протеомный анализ цервиковагинальной жидкости при применении активированной глицирризиновой кислоты у пациенток с ВПЧ-ассоциированными поражениями шейки матки // Акуш. и гинекол. – №5. – 2021. – С. 109–117.

9. Хачатурян, А.Р., Ярмолинская, М.И. Алгоритмы диагностики и лечения доброкачественных заболеваний и предрака шейки матки // Акуш. и гинекол. – Приложение №9. – 2021. – С. 36–40.

10. Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre, L.A., Jemal, A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // CA Cancer J. Clin. – 2018. – 68 (6): 394–424. – https://dx. Doi.org/10.3322/caac.21492.

EVALUATION OF THE TYPICAL COMPOSITION OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS IN WOMEN INFECTED WITH HIGHLY CARCINOGENIC STRAINS

Markouskaya T.V.

SI Republican Center for Medical Rehabilitation and Balneotherapy, Minsk, Belarus

This article describes the main causes of the occurrence and prevalence of cervical cancer, which ranks second among the causes of death from malignant diseases in women. Modern methods of screening for this pathology are described in accordance with the current instructions. The paper describes the results of the analysis of the typical composition of the human papillomavirus of high carcinogenic risk in infected women aged from 22 to 45 years

old, and also presents a spectrum of HPV-associated and most common pathogenic and opportunistic microorganisms.

Keywords: cervical cancer, human papillomavirus of high carcinogenic risk, cytological examination.

Поступила 18.09.2022

УДК 577.125:616-002:616-005.6]:[612.662.9+618.173-02:618.1-089.87]-055.2

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА, СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ И ТРОМБООБРАЗОВАНИЯ ПРИ РАЗНЫХ ТИПАХ МЕНОПАУЗЫ

Милош Т. С., Горчакова О.В.

Учреждение образования
«Гродненский государственный медицинский университет,
г. Гродно, Республика Беларусь

Резюме. У 30 женщины с удаленными яичниками, у 30 с естественной менопаузой и у 30 контрольных пациенток, находившихся в учреждении здравоохранения УЗ «Гродненская клиническая больница №4», проанализированы показатели липидного обмена, системного воспаления и тромбообразования при разных типах менопаузы.

Установлено, что у прооперированных пациенток в сравнении с естественной менопаузой отмечено увеличение ИМТ на 9,6% ($p<0,05$), уровня ТГ на 39,2% ($p<0,05$), снижение ХС ЛПВП на 13,6% ($p<0,05$), подтверждая более выраженное течение менопаузального метаболического синдрома. Кроме того, у женщин с хирургической менопаузой значение sCD40L выше на 14,2% ($p<0,05$), чем у женщин с биологической менопаузой, указывая на более значимую степень воспаления и тромбообразования. Выявлена прямая корреляционная связь между увеличением индекса массы тела среди участниц с разными видами менопаузы и степенью воспаления и тромбообразования.

Ключевые слова: женщины, хирургическая и естественная менопауза, липидный обмен, воспаление и тромбообразование.

Введение. Известно, что дефицит половых гормонов, возникающий при менопаузе (МП), способствует развитию метаболических и сосудистых факторов риска сердечно-сосудистых (СС) заболеваний и ухудшает качество жизни. При этом общая смертность женщин с тотальной овариэктомией (ТО) на 20% выше, чем при сохранных яичниках, включая летальность от ишемической болезни сердца или ишемического инсульта у каждой второй женщины. Высокая частота смертности пациенток от кардиогенных и ишемических катастроф, являющихся следствием постовариэктомического синдрома в развитых странах составляет 26–49%, а в России – 63% [1]. Кроме того, начальными звеньями патогенеза СС заболеваний являются: дислипидемия, ожирение и другие, чем моложе пациентка, подвергшаяся ТО, тем раньше возникает дефицит половых гормонов и тем быстрее развивается

менопаузальный метаболический синдром, включающий артериальную гипертензию, абдоминальное ожирение, нарушения липидного обмена (ЛО) и выше риск (СС) патологии [2].

Известно, что высокая частота СС нарушений у женщин в МП обусловлена изменениями в системе гемостаза, которая характеризуется прокоагуляционной и антифибринолитической направленностью, страдают антивоспалительные эффекты. После одномоментного удаления яичников (УЯ) изменения в свертывающей системе выражены в большей степени, чем при естественном снижении функции гонад [3]. Кроме того, фактором риска СС заболеваний служит повышение уровня маркера воспаления и тромбообразования одновременно, которым является CD40 лиганд (sCD40L) – трансмембранный гликопротеид, относящиеся к семейству рецепторов факторов некроза опухоли и семейству факторов некроза опухоли соответственно [4].

Поэтому изучение патогенетических звеньев развития патологических расстройств в МП, возникающих при недостатке половых гормонов, даст возможность разработки и внедрения новых эффективных методов их лечения и профилактики, что является актуальным в настоящее время.

Однако на данный момент не до конца исследованы особенности ЛО, прокоагуляционные и антифибринолитические процессы у пациенток в пери и менопаузальный период, диагностика и лечение климактерических расстройств данных групп женщин остаются проблемой. Поэтому исследование липидного профиля, процессов воспаления и тромбообразования у пациенток с хирургической и естественной менопаузой (ЕМП) представляет значительный интерес.

Цель исследования: изучить показатели липидного обмена, системного воспаления и тромбообразования при разных типах менопаузы.

Материалы и методы исследования. Исследования выполнены на базе кафедры акушерства и гинекологии УО «Гродненский государственный медицинский университет, УЗ «Гродненская клиническая больница №4». Обследовано 90 женщин пери и менопаузального возраста, разделенных на три группы:

I группа – проводилось обследование на образцах крови, забранных у 30 прооперированных женщин (основная группа) с сохраненным менструальным циклом, перенесших ТО изолированно либо в сочетании с гистерэктомией по поводу лейомиомы матки, эндометриоза, опухолевидных образований яичников либо их перекрута;

II группа – контрольная, составили 30 неоперированных женщин в возрасте 43–55 лет с наличием менструаций;

III группа – 30 пациентов с ЕМП в разгар клинических симптомов климактерия (основная группа).

Критерии включения: возраст 44–55 лет, ЕМП, хирургическое наступление МП с длительностью эстрогенного дефицита более 6 месяцев, наличие регулярного менструального цикла в анамнезе.

У всех пациенток, включенных в исследование, регистрировалось информированное согласие.

Критерии исключения из исследования: артериальная гипертензия 3-й степени по классификации ВОЗ/МОАГ, 1999 (уровень систолического артериального давления ≥180 мм рт. ст. и/или диастолического ≥110 мм рт.ст.), симптоматическая артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз сосудов головного мозга, периферических артерий, сердечная недостаточность; бронхиальная астма и тяжелые

заболевания легких, сопровождающиеся дыхательной недостаточностью; печеночная и почечная недостаточность; сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, протекающие с нарушениями её функции; мигрень, эпилепсия, нарушения мозгового кровообращения в анамнезе.

У всех женщин был изучен акушерско-гинекологический анамнез, антропометрия, расчет индекса массы тела (ИМТ).

В сыворотке крови определяли показатели липидного обмена (ЛО) – общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), липопротеинов низкой (ЛПНП) и высокой (ЛПВП) плотности [5] – были выполнены ферментативным колориметрическим методом с помощью реактивов и калибраторов фирмы «Diasens» на автоматическом биохимическом анализаторе – Mindray BS 330 (Китай). Результаты показателей липидного обмена выражали в ммоль/л.

Степень системного воспаления и тромбообразования определяли в плазме крови при помощи уровня CD40 лиганда (sCD40L), используя метод иммуноферментного анализа с помощью набора для Human CD40L (Clusterof Differentiation 40 Ligand) ELISA Kit Cat №EH0086. Метод определения основан на твердофазном «сэндвич» – варианте иммуноферментного анализа. Количественное определение уровня sCD40L в плазме крови с построением калибровочной кривой проводилось на иммуноферментном анализаторе SUNRISETECAN, Австрия. Затем обрабатывались полученные данные, выводились средние показатели. Результаты sCD40L выражали в pg/ml.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программы «Statistica 10» и RStudio. После проверки данных на нормальность, с помощью критерия Шапиро-Уилка (Shapiro-Wilk) описывали численные переменные при помощи минимума, максимума, медианы (Me), первого и третьего квартилей (Q1 и Q3), среднего арифметического и стандартного отклонения (указываемых как M±m). Сравнение численной переменной между 3 группами проводилось при помощи непараметрического критерия H-Краскела-Уоллиса. Для оценки статистической значимости различий при неравномерном распределении признака для сравнения 2 независимых групп использовался U-критерий Манна-Уитни. Графически распределения численных переменных были представлены в виде коробчатых диаграмм.

Для анализа распределений категориальных показателей в группах строились таблицы сопряжённости показателей. Гипотезы об однородности распределений категориальных переменных проверялись при помощи критерия χ^2-Пирсона, а в случае невозможности его использования – точного критерия Фишера, адаптированного для таблиц произвольной размерности. При необходимости проводились попарные апостериорные сравнения при помощи тех же критериев с применением поправки Холма-Бонферрони. Графически описанные распределения изображались в виде столбчатых диаграмм. При описании относительной частоты бинарного признака рассчитан доверительный интервал (95% ДИ) по методу Вильсона. Во всех исследованиях пороговый уровень статистической значимости принимали равным 0,05.

Результаты исследования и обсуждение. В результате проведенных исследований средний возраст прооперированных женщин (рисунок 1) на момент обследования составил 51 (49; 53) год, проведение оперативного вмешательства наблюдалось в 49,6±0,7лет, длительность МП – давность операции от 1 года до 5 лет; средний возраст женщин с климактерическими проявлениями 50 (48; 52) лет,

наступление МП отмечено в 47,9±1,0 лет, наличие климактерических симптомов (КС), средний возраст контрольных пациенток 46 (44; 50).

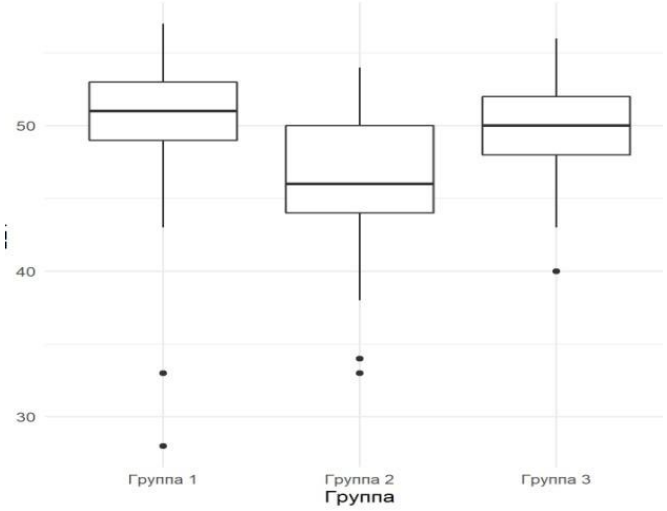


Рисунок 1 – Коробковая диаграмма показателя среднего возраста женщин групп исследования

Среди прооперированных женщин выполнена экстирпация матки с придатками в 68,54% (95% ДИ 54,62–79,77) случаях, надвлагалищная ампутация матки с придатками – у 7,87% (95% ДИ 3,05–18,79) пациенток, двусторонняя овариэктомия – у 19,1% (95% ДИ 10,52–32,16) участниц. Показаниями к оперативному вмешательству явились миома матки, доброкачественные опухоли придатков матки, аденомиоз, воспалительные тубовариальные образования. У всех пациенток с ТО наблюдались клинические проявления постовариэктомического синдрома.

Метаболические нарушения проявлялись увеличением массы тела, изменениями ЛО. Установлено, что ИМТ (рисунок 2) у женщин с УЯ на 9,4% выше (H=16,190, p=0,0003***) в отношении контрольных участниц, выше (p<0,05) на 9,6% по сравнению с пациентками с физиологической МП. Имелась тенденция к возрастанию ИМТ женщин с биологической МП в сравнении с контрольными пациентками (p>0,05).

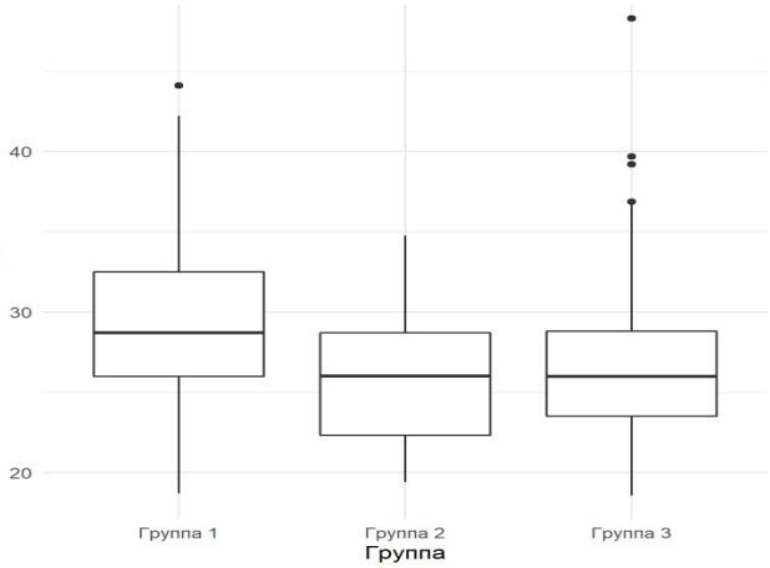


Рисунок 2 – Коробковая диаграмма показателя индекса массы тела

В ходе анализа липидного спектра крови у женщин с ТО установлено увеличение на 39,2% уровня ТГ ($p<0,05$), в сравнении с неоперированными пациентками при естественной МП и в 1,6 раза в отличие от контрольных участниц ($p<0,05$). Наряду с этим у пациенток с биологической МП имелась тенденция к возрастанию значения ТГ в сравнении с интактными женщинами ($p>0,05$).

Отмечено у пациенток после ТО снижение ХС ЛПВП на 13,6%, в сравнении с участницами с физиологическим угасанием репродуктивной функции ($p<0,05$) и в 1,2 раза по сравнению с контрольными женщинами ($p<0,05$). Однако имелась тенденция к снижению ХС ЛПВП у участниц с естественной МП в сравнении с интактными пациентками ($p>0,05$).

При этом у прооперированных пациенток установлена тенденция к увеличению в сыворотке крови уровня общего ХС и ХС ЛПОНП при сравнении с женщинами с естественным угасанием генеративной функции ($p>0,05$) и с контрольным значением ($p>0,05$).

При анализе данных уровень sCD40L у пациентов, перенесших УЯ, был выше на 22,7%, контрольной группы ($p<0,05$) и выше на 14,2%, чем у женщин с биологической МП ($p<0,05$). Значение sCD40L у неоперированных участниц с явлениями КС было выше на 9,9% в сравнении с интактной группой ($p<0,05$, $H=0,748$, $p=0.0068$**).

Показатель sCD40L у прооперированных пациенток имел положительную корреляционную зависимость средней силы с ИМТ ($p<0,05$, $\rho=0,536$**), среди женщин с биологической МП отмечена слабая корреляционная зависимость ($p<0,05$ $\rho=0,388$*).

Заключение. Итак, у пациенток с удаленными яичниками в сравнении с женщинами, имеющими естественное снижение половых гормонов, наблюдаются более выраженные показатели изменений менопаузального метаболического синдрома – ИМТ, ТГ, ЛПВП наряду с маркером воспаления и тромбообразования. Установлена прямая корреляционная связь между увеличением индекса массы тела среди женщин с разными видами менопаузы и степенью воспаления и тромбообразования.

Кроме того, увеличение метаболических нарушений в зависимости от вида менопаузы, степени воспаления и тромбообразования, позволяют выделить этапность развития постовариэктомического метаболического синдрома и обосновать тактику ведения женщин с дефицитом половых гормонов. Тесная связь метаболических, прокоагуляционных нарушений, вызванных удалением гонад, проявляющаяся постовариэктомическим синдромом, диктует необходимость пристального внимания не только гинекологов, но и кардиологов к данной немалочисленной категории пациенток, поскольку они относятся к группе высокого риска развития СС. Сразу непосредственно после операции этим женщинам требуются тщательный мониторинг состояния здоровья, рекомендации по изменению образа жизни, направленные на раннее выявление и коррекцию сердечно-сосудистых факторов риска, подбор медикаментозной терапии.

Литература

1. Серебрянникова, М.А. Профилактика остеопороза у женщин с миомой матки на фоне медикаментозной и хирургической менопаузы: автореф. …дис. кан. мед. наук: 14.01.01, 14.00.16 / М.А. Серебрянникова; Московский государственный медико-стоматологический университет МЗ РФ. – М., 2003. – 22 с.

2. Мозес, В.Г. Эндокринные аспекты оперативной гинекологии. Хирургическая менопауза – потенциальные риски и возможности их коррекции / В.Г. Мозес // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. – 2012. – №5 (11). – С. 46–51.

3. Нарзуллаева, А.Р. Патологические изменения в перименопаузальном периоде и их влияние на формирование артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца у женщин/ А.Р. Нарзуллаева, З.Я. Рахимов, А.М. Мурадов, Х.Ш. Рофиева // Научно-практический журнал ТИППМК. – 2014. – № 2. – С. 51–58.

4. Bechlioulis, A. Increased vascular inflammation inearly menopausal women isassociated with hotflushseverity / A. Bechlioulis [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2012. – Vol. 97. – №5. – P. 760–764.

5. Trinder, P. Enzymatic Calorimetric Determination of Triglycerides by GOP-PAP Method / P. Trinder // Annals of Clinical Biochemistry. –1969. – №6. – P. 24–27.

Благодарности – при поддержке гранта БРФФИ №М21-158 от 01.07.2021

CHARACTERISTICS OF LIPID METABOLISM, SYSTEMIC INFLAMMATION AND THROMBO FORMATION IN DIFFERENT TYPES OF MENOPAUSE

Milosh T. S., Gorchakova O.V.

UO «Grodno state medical University», Grodno, Belarus

In 30 women with ovaries removed, in 30 women with natural menopause and in 30 control patients who were in the healthcare facility of the Grodno Clinical Hospital No. 4, the indicators of lipid metabolism, systemic inflammation and thrombosis were analyzed in different types of menopause.

It was found that in the operated patients, compared with natural menopause, there was an increase in BMI by 9.6% ($p<0.05$), TG levels by 39.2% ($p<0.05$), a decrease in HDL cholesterol by 13.6% ($p<0.05$), confirming a more pronounced course of the menopausal metabolic syndrome. In addition, women with surgical menopause had a 14.2% higher sCD40L level than women with biological menopause, indicating a greater degree of inflammation and thrombus formation. A direct correlation was found between an increase in body mass index among participants with different types of menopause and the degree of inflammation and thrombosis.

Key words: women, surgical menopause, natural menopause, lipid metabolism, inflammation and thrombosis.

Поступила 15.10.2022

УДК [618.14:547.962.95]:616.155.011

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НАКОПЛЕНИЯ КОЛЛАГЕНОВ I И III ТИПОВ В ТКАНЯХ МАТКИ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Михалевич С.И.[1], Бурьяк Д.В.[1], Креер С.А.[1], Полешко А.Г.[2], Василевич И.В.[2], Владимирская Т.Э.[1], Волотовский И.Д.[2]

[1] Государственное учреждение образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
[2] Институт биофизики и клеточной инженерии
Национальной академии наук Беларуси,
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. В статье приведены результаты иммуногистохимического исследования биоптатов рубцовой ткани матки лабораторных животных после разреза матки и введения в ткань в области потенциального формирования рубца на матке мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани. Процесс регенерации в тканях матки экспериментальных животных после введения мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани в область потенциального формирования рубца характеризовался, согласно данным иммуногистохимического исследования, изменением экспрессии коллагенов I и III в тканях матки в соотношении между ними равном 1:1, которое характерно для интактной ткани матки.

Ключевые слова: жировая ткань, мезенхимальные стволовые клетки, спаечный процесс, рубцы в матке, коллаген I и III типов.

Введение. В современной медицине возрастает интерес исследователей к проблеме рубца на матке после кесарева сечения (КС). В связи с расширением перечня показаний к КС, так и с повышением числа первородящих пациенток позднего репродуктивного возраста изменяется акушерская тактика в сторону значительного увеличения частоты оперативного родоразрешения. Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, частота КС не должна превышать 10–15%, однако анализ данного показателя в 190 странах мира демонстрирует высокую распространенность этой акушерской операции – более 20% [1]. Так, по данным отчетных докладов руководителей акушерско-гинекологической службы, в Республике Беларусь за 2020 год этот показатель составлял 31,2%, за 2021 год – 32,2% [2].

В современном акушерстве и гинекологии решаются вопросы, связанные с вынашиванием беременности у женщин с тяжелой экстрагенитальной и генитальной патологией, при которой отсутствует возможность как естественного зачатия, так и родов через естественные родовые пути, т.е. когда оперативного родоразрешения невозможно избежать. Процессы восстановления тканей матки необходимо оптимизировать, чтобы рубец на матке после оперативного родоразрешения был полноценным.

Формирование рубца на матке следует рассматривать согласно современной концепции регенерации ран. Раневой и репаративный процессы представляют собой комплекс поэтапных местных реакций, которые можно независимо от локализации раны разделить на три стадии: стадию воспаления, стадию репарации и стадию

ремоделирования. Под ремоделированием понимается не только реорганизация рубца, но и (в разной степени) морфофункциональное восстановление поврежденных тканей (эпителиальной, гладкомышечной, мезотелия и др.) [3]. После раневого повреждения образование рубцовой ткани матки сопровождается сложными многокомпонентными взаимодействиями клеток: лимфоцитов, макрофагов, тучных клеток и фибробластов. Связь клеток осуществляется через сигнальные биомолекулы, факторы роста, цитокины: трансформирующий β-фактор роста, тромбоцитарный фактор роста, основной фактор роста фибробластов, васкулоэндотелиальный фактор роста, эпидермальный фактор роста и т. д. [4]. В регуляции репарации соединительной ткани и склерогенеза основную роль, как показывают исследования, играют макрофаго-фибробластные и коллаген-фибробластные взаимодействия, в результате которых реализуется обратная связь между продукцией и распадом коллагена. Оптимальное течение межклеточных взаимодействий лежит в основе физиологического неоангиогенеза, так как именно образование мелких сосудов необходимо для полноценного восстановления соединительнотканного и мышечного компонентов на начальных этапах заживления ран [3]. Микрогемоциркуляция определяет уровень тканевого обмена веществ и насыщения кислородом: чем тяжелее поражение отдельных компонентов микроциркуляции, тем более выражены нарушения реологических свойств крови и транскапиллярного обмена [5].

Физиологическая регенерация тканей матки продолжается длительное время и может проходить не в полном объеме: с образованием истмоцеле (сформированное углубление в виде ниши, которое образовывается в рубце на матке после оперативного вмешательства), несостоятельности рубцов на матке, невынашиванию беременности, нарушению прикрепления плаценты к стенке матки, плацентарной недостаточностью, с угрозой разрыва матки во время последующей беременности [6].

Коллаген – это основной белок, который входит в состав внутриклеточного матрикса (ВКМ) соединительных тканей. Коллаген отвечает за прочность на разрыв и целостность тканей организма человека, в том числе тканей матки [7].

Способом анализа экспрессии коллагена, который является по своей природе фибриллярным белком, является иммуногистохимический метод (ИГХ) с использованием специфических моноклональных антител [8]. Главный интерес в отношении эластичности и прочности тканей представляют коллагены I, II, III, V, XI типов. Наибольшую механическую прочность тканям придают коллагены I и III типа, которые являются самыми распространенными гликопротеинами в организме человека и животных [8]. В интактной мышечной ткани матки соотношение их содержания примерно равно единице.

Цель исследования: изучить экспрессию коллагенов I и III типов в тканях матки лабораторных животных после введения мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани (МСК ЖТ) в область потенциального формирования рубца на матке в рамках модели спаечных и рубцовых процессов и оценить характер восстановительного процесса в матке у экспериментальных животных (ЭЖ).

Для анализа и оценки процессов фиброгенеза в ткани матки кроликов использовали количественные показатели экспрессии белковых маркеров – коллагенов I и III типа, а также их соотношение по содержанию (I/III).

Материалы и методы исследования. МСК ЖТ ЭЖ выделяли и культивировали в условиях лаборатории ГНУ «Институт биофизики и клеточной инженерии» в соответствии с разработанными протоколами [9]. Полученные клетки имели соответствующий иммунофенотип CD73+/CD90+/CD105+/CD34-/CD45-,

жизнеспособность клеток составляла 95–98%. В работе применяли хирургический, гистологический и иммуногистохимический методы.

Объекты исследования: 18 кроликов женского пола с массой тела не менее 3 кг. Под действием наркоза всем ЭЖ в области матки, острым путём на расстоянии 1 см от места срастания маточных рогов производили два разреза через все слои размерами 1 см на правом и левом рогах матки. Раны ушивали непрерывным швом колющей иглой с нерассасывающейся нитью с целью маркировки.

ЭЖ были разделены на две однородных группы: контрольную (9 ЭЖ) и одну опытную (9 ЭЖ). В сформированные разрезы в матке у ЭЖ в опытной группе после ушивания матки в область потенциального формирования рубца вводили с помощью шприца 1 мл суспензии МСК ЖТ в концентрации 10^6 кл/мл, ресуспендированных в физиологическом растворе. Контрольной группе ЭЖ МСК ЖТ не вводились. По истечении срока наблюдения (7-е, 14-е сутки и спустя 30 суток после оперативного вмешательства) ЭЖ контрольной и опытной группы выводили из эксперимента с соблюдением принципов биоэтики в соответствии со стандартами GLP и производили забор маток. Образцы ткани фиксировали в 10% нейтральном формалине. Затем промывали в проточной воде в течение 4 часов, обезвоживали в спиртах восходящей концентрации (70%, 80%, 96%, абсолютный спирт). Затем подготовку материала проводили по стандартному протоколу и заливали в парафин. Из парафиновых блоков изготавливали срезы толщиной 3 мкм.

Для иммуногистохимического окрашивания срезы депарафинировали в ксилоле, используя 2 смены, по 10–15 мин в каждой. Далее срезы регидратировали в спиртах восходящей концентрации, используя 2 смены, по 5 минут в каждой с последующим промыванием в дистиллированной воде. Демаскировку антигенов выполняли в печи СВЧ в 0,01 М цитратном буфере (pH 6.0) в течение 10 мин или на водяной бане в течение примерно 40 мин, предварительно нагрев буфер для демаскировки. После окончания обработки препараты выдерживались в растворе при комнатной температуре не менее 15–20 мин. В качестве систем визуализации использовали коммерческий набор 2-step plus Poly-HRP Anti Rabbit/Mouse IgG Detection System (with DAB Solution) (Elabscience), содержащий комплекс вторичных антител и хромоген диаминобензидин (DAB). Эндогенную пероксидазу блокировали 3% H_2O_2 в течение 10 мин. После этого срезы обрабатывались нормальной козьей сывороткой в течение 30 мин при 37°C. Инкубацию с первичными антителами проводили во влажной камере примерно в течение 1–2 часов при температуре 37°C или 24 часов при температуре 4°C. Далее последовательно производили выдержку срезов в реактиве Polymer Helper и Polyperoxidase-anti-mouse/rabbit IgG при 37°C в течение 20 и 30 мин, соответственно. Время инкубации с DAB считали достаточным, если структуры, подлежащие окрашиванию, приобретали ярко-золотисто-коричневый цвет, в то время как фоновое окрашивание отсутствовало. После каждой процедуры срезы споласкивали в нескольких сменах фосфатно-солевого раствора. После окраски с DAB срезы докрашивали гематоксилином Карацци. Препараты помещали в абсолютные спирты (2 смены по 7 минут), после чего для просветления переводили в ксилол (2 смены по 10 минут) и заключали в «канадский бальзам». Для контроля активности первичных антител (исключение ложноположительных и ложноотрицательных результатов) в каждой серии проводили одно отрицательное и одно положительное контрольное окрашивание. Для получения негативного контроля срезы вместо инкубации с первичным антителом покрывались 1% раствором бычьего сывороточного альбумина.

Для позитивного контроля исследовались ткани кожи кролика. В эксперименте использовали антитела к коллагену I и III (Invitrogen, США).

Количественную оценку экспрессии коллагенов I и III выполняли путем анализа цифровых изображений, полученных при увеличении 200 с использованием алгоритма «positive pixel count» программы для морфометрии Aperio Image Scope 12.1.0.5. После компьютерной автоматической обработки рассчитывали индекс экспрессии (ИЭ) исследуемых маркеров: 100× (число позитивных пикселей / общее число пикселей).

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica» (версия 10,0, StatSoft, Inc., США). Отличные от нормального распределения результаты описывали в виде медианы (Me), интервала между 25 и 75 процентилями. Для определения статистической значимости различий между группами использовали U–тест Манна-Уитни для парного сравнения групп, для 3 и более групп – ранговый анализ вариаций Краскела-Уоллиса (H–критерий).

Результаты исследования и обсуждение. Результатом имуногистохимической идентификации коллагенов I, III типов явилось гомогенное коричневое окрашивание цитоплазмы гладкомышечных клеток (ГМК) (миофибробластов, миоэпителиальных клеток, экстрацеллюлярного матрикса (рис. 1–12).

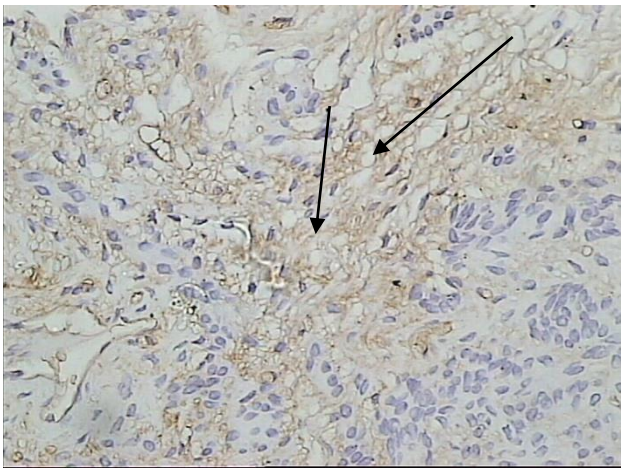


Рисунок 1 – Микрофотография ткани матки кролика с моделью рубца и иммуногистохимической идентификацией коллагена I через 7 суток после формирования рубца в эксперименте, х 200 (стрелками указаны скопления волокон коллагена I)

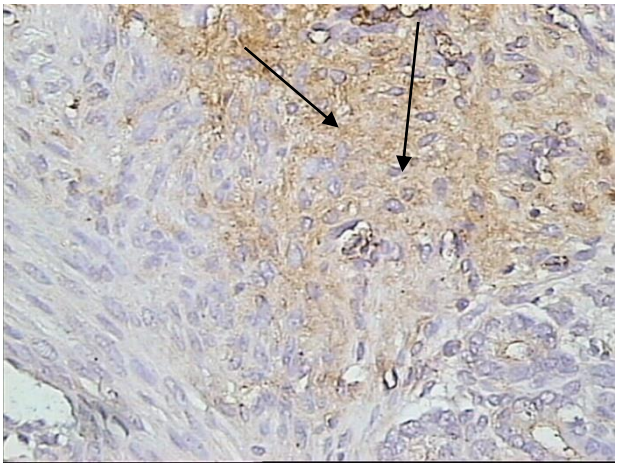


Рисунок 2 – Микрофотография ткани матки кролика с моделью рубца и иммуногистохимической идентификацией коллагена I через 14 суток формирования рубца в эксперименте, х 200 (стрелками указаны скопления волокон коллагена I)

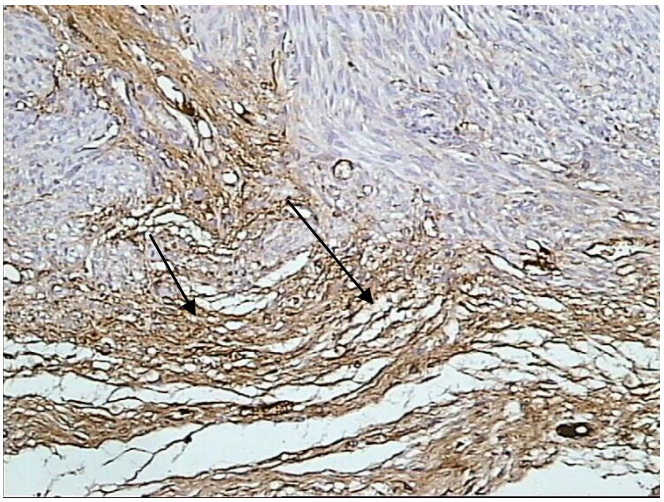


Рисунок 3 – Микрофотография ткани матки кролика с моделью рубца и иммуногистохимической идентификацией коллагена I через 30 суток после формирования рубца в эксперименте, х 200 (стрелками указаны скопления волокон коллагена I)

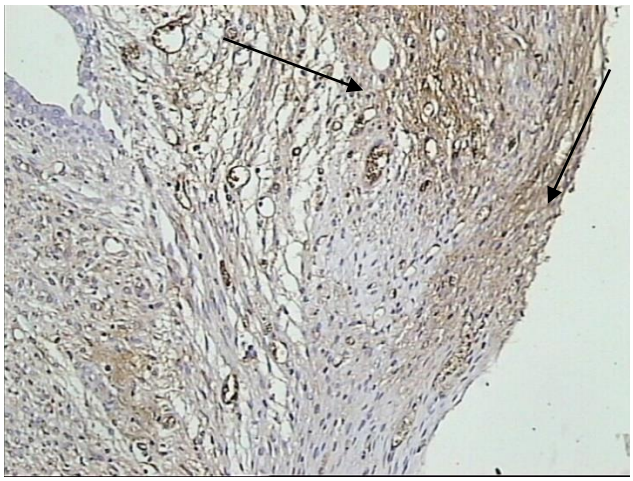


Рисунок 4 – Микрофотография ткани матки кролика с моделью рубца и иммуногистохимической идентификацией коллагена I через 7 суток после введения МСК, х 200 (стрелками указаны скопления волокон коллагена I)

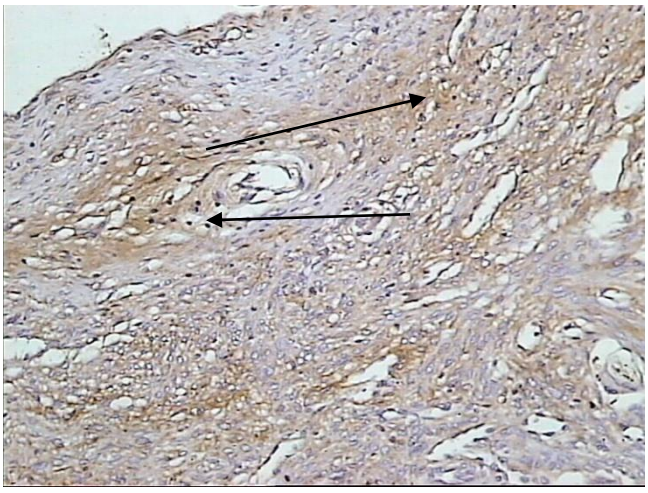


Рисунок 5 – Микрофотография ткани матки кролика с моделью рубца и иммуногистохимической идентификацией коллагена I через 14 суток после введения МСК, х 200 (стрелками указаны скопления волокон коллагена I)

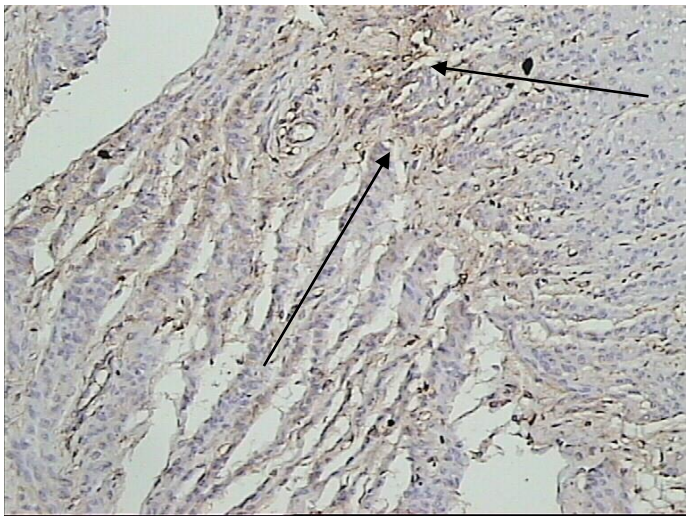


Рисунок 6 – Микрофотография ткани матки кролика с моделью рубца и иммуногистохимической идентификацией коллагена I через 30 суток после введения МСК, х 200 (стрелками указаны скопления волокон коллагена I)

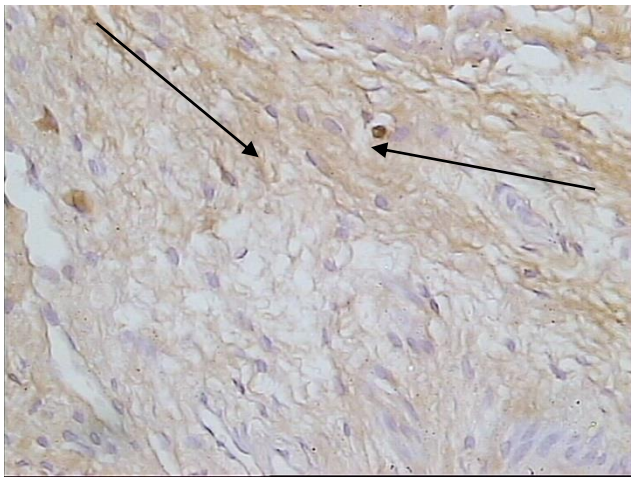


Рисунок 7 – Микрофотография ткани матки кролика с моделью рубца и иммуногистохимической идентификацией коллагена III через 7 суток после формирования рубца в эксперименте, х 200 (стрелками указаны скопления волокон коллагена III)

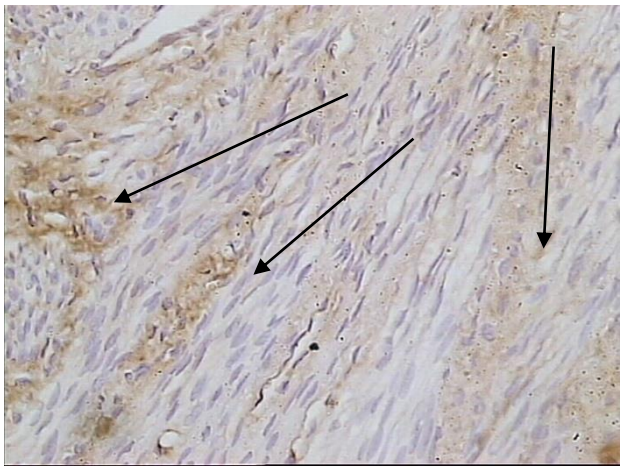


Рисунок 8 – Микрофотография ткани матки кролика с моделью рубца и иммуногистохимической идентификацией коллагена III через 14 суток формирования рубца в эксперименте, х 200 (стрелками указаны скопления волокон коллагена III)

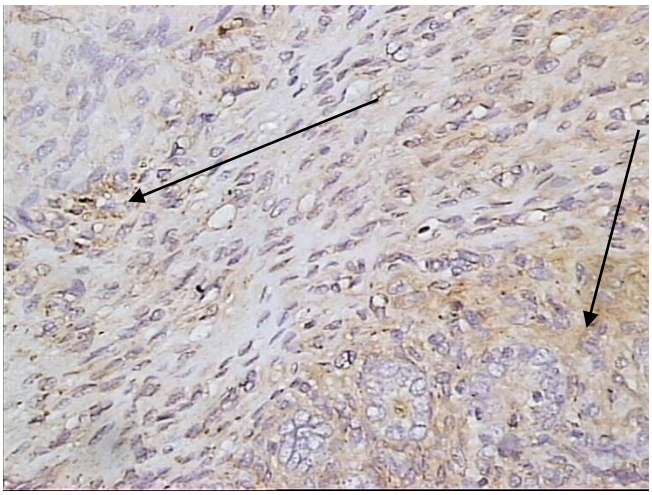


Рисунок 9 – Микрофотография ткани матки кролика с моделью рубца и иммуногистохимической идентификацией коллагена III через 30 суток после формирования рубца в эксперименте, х 200 (стрелками указаны скопления волокон коллагена III)

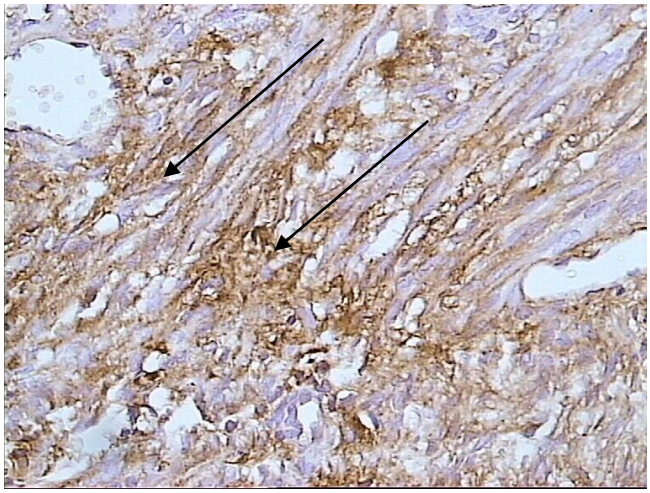


Рисунок 10 – Микрофотография ткани матки кролика с моделью рубца и иммуногистохимической идентификацией коллагена III через 7 суток после введения МСК, х 200 (стрелками указаны скопления волокон коллагена III)

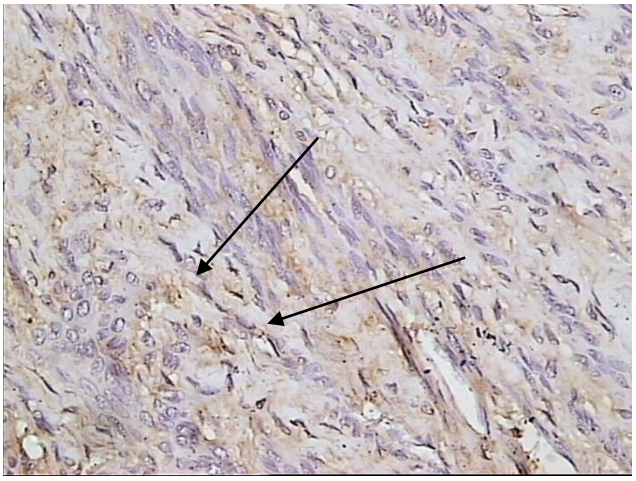


Рисунок 11 – Микрофотография ткани матки кролика с моделью рубца и иммуногистохимической идентификацией коллагена III через 14 суток после введения МСК, х 200 (стрелками указаны скопления волокон коллагена III)

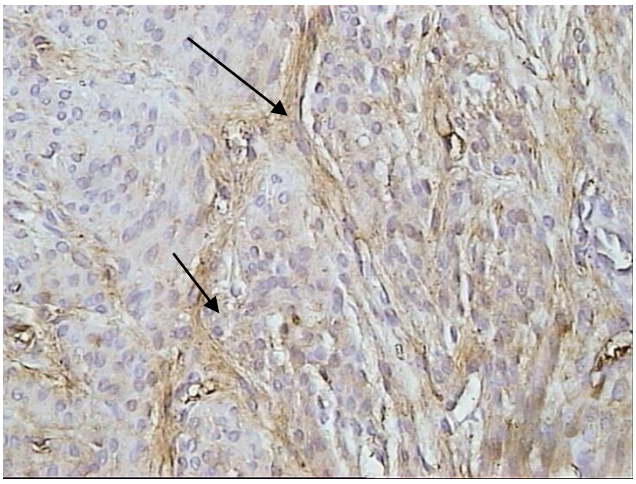


Рисунок 12 – Микрофотография ткани матки кролика с моделью рубца и иммуногистохимической идентификацией коллагена III через 30 суток после введения МСК, х 200 (стрелками указаны скопления волокон коллагена III)

Результаты статистической обработки полученных данных представлены ниже (таблицы 1, 2, 3).

Таблица 1 – Содержание коллагенов I и III в ткани маточного рубца кролика (7 сутки эксперимента)

Антитело	Рубец/модель	Модель+МСК	p
	Me (25;75)	Me (25;75)	
Коллаген 1	9,815 (5,137;16,659)	8,993 (6,414;12,527)	$P_{1-2}<0,05$
Коллаген 3	5,421 (3,487;9,288)	6,726 (4,325;10,684)	$P_{1-2}<0,05$
Коллаген 1/ Коллаген 3	7,853 (4,214; 11,512)	8,058 (5,458; 12,002)	$P_{1-2}<0,05$

Таблица 2 – Содержание коллагенов I и III в ткани маточного рубца кролика (14 сутки эксперимента)

Антитело	Рубец/модель	Модель+МСК	p
	Me (25;75)	Me (25;75)	
Коллаген 1	14,746 (11,948;17,516)	7,775 (4,097;10,515)	$P_{1-2}<0,05$
Коллаген 3	5,072 (1,888;10,239)	8,129 (4,856;12,731)	$P_{1-2}<0,05$
Коллаген 1/ Коллаген 3	11,504 (5,009; 16,189)	8,129 (6,614; 11,489	$P_{1-2}<0,05$

Таблица 3 – Содержание коллагенов I и III в ткани маточного рубца кролика (30 сутки эксперимента)

Антитело	Рубец/модель	Модель+МСК	p
	Me (25;75)	Me (25;75)	
Коллаген 1	12,250 (9,604;16,655)	7,075 (6,015;11,971)	$P_{1-2}<0,05$
Коллаген 3	13,537 (10,892;17,141)	6,674 (2,658;16,613)	$P_{1-2}<0,05$
Коллаген 1/ Коллаген 3	12,794 (9,918; 16,823)	6,878 (4,369; 14,291)	$P_{1-2}<0,05$

При экспериментальном травматическом повреждении тканей матки развивается нарушение морфологического строения тканей матки, проявляющееся в фиброзе, отеке,

дистрофических изменениях гладкомышечных клеток, а также нарушение соотношения коллагенов I и III типа в сторону преобладания коллагена III типа. Также развивается разрыхление соединительной ткани, проявляющееся в ее дезорганизации, дискомплексации слоев, что обнаруживается при морфологическом исследовании [10]. Для прочности соединительной ткани не менее важно соотношение различных типов коллагенов, особенно I и III, а в нашем исследовании установлено, что без использования МСК ЖТ происходит нарушение этого баланса в сторону преобладания коллагена III, а при применении МСК ЖТ соотношение приближается к типичному для интактной мышечной ткани значению.

Заключение. Восстановительный процесс в тканях матки у ЭЖ, которым вводили МСК ЖТ, был более полноценным, что подтвердили результаты иммуногистохимического исследования: соотношение коллагенов I и III типов составило 1:1.

В результате исследования можно сделать вывод, что применение МСК ЖТ у ЭЖ в эксперименте по формированию модели рубцовых процессов позволяет ускорить сроки регенерации тканей матки и достичь эффективных показателей ее восстановления.

Информированное согласие: проведение настоящего экспериментального исследования одобрено независимым этическим комитетом и регламентировано требованиями технического кодекса установившейся практики 125-2008 «Надлежащая лабораторная практика», санитарными правилами и нормами 2.1.2.12-18-2006 «Устройство, оборудование и содержание экспериментально-биологических клиник (вивариев)».

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Robson, S.J. Thirty years of the World Health Organization`s target caesarean section rate: time to move on // Med J Aust. – 2017. – No. 5. – P.186–206.

2. Итоги работы акушерско-гинекологической службы в Республике Беларусь за 2021 год. – М., 2022.

3. Телегина, И.В., Нежданов, И.Г. Особенности репарации ткани матки после кесарева сечения // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2013. – №2. – С.89–92.

4. Winkler M. Tissue concentrations of endothelial cell adhesion molecules in the lower uterine segment during term parturition // Obstet. Gynecol. – 2000. – No. 95(3). – P.336.

5. Мяделец, О. Д. Основы цитологии, эмбриологии и общей гистологии. – Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2002. – 367 с.

6. Мартынов, С.А., Адамян, Л.В. Рубец на матке после кесарева сечения: терминологические аспекты // Гинекология. – 2020. – №22 (5). – С.70–75.

7. Ханзадян, М.Л., Демура, Т.А. Иммуногистохимические особенности накопления коллагенов I и III типов и эластина в связочном аппарате матки при опущении и выпадении внутренних половых органов // Вестник РУДН. – 2013. – №5. – С.156–163.

8. Новикова, С.В., Савельев, С.В. К вопросу о структурных основах, определяющих функциональные проявления плацентарной недостаточности // Русский медицинский журнал. –2014. – №14. – С.1030–1033.

9. Василевич, И.Б., Баранов, Е.В., Лобанок, Е.С., Третьяк, С.И., Волотовский, И.Д. Исследования взаимодействие мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани с полимерными носителями с целью создания биологических трансплантатов // Вести НАН Беларуси. – Сер. біял. навук. – 2013. – № 2. – С.64–70.

10. Михалевич, С.И., Креер, С.А., Полешко, А.Г., Бурьяк, Д.В., Владимирская, Т.Э., Устемчук, А.М., Волотовский, И.Д. Морфологические изменения в тканях матки лабораторных животных под влиянием мезенхимальных стволовых клеток // Медицинские новости. –2021. – №6. – С.77–80.

IMMUNOHISTOCHEMICAL FEATURES OF THE ACCUMULATION OF TYPES I AND III COLLAGEN IN UTERINE TISSUES OF LABORATORY ANIMALS USING MESENCHYMAL STEM CELLS

Mikhalevich S. I. [1], Buryak D. V. [1], Kreyer S. A. [1], Poleshko A. G.[2], Vasilevich I. B. [2], Vladimirskaya T. E. [1], Volotovsky I. D. [2]

[1]Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education,
[2] Institute of Biophysics and Cell Engineering of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

The article presents the results of an immunohistochemical study on the material of biopsies of uterine tissues of laboratory animals after after its incision and injection of mesenchymal stem cells of adipose tissue into the area of scar formation on the uterus. After the experiment was performed, the experimental animals were killed and tissue samples were taken. The process of recovery in scar tissue in experimental animals after adipose tissue of experimental animals injection was studied. It was confirmed by the data of an immunohistochemical analysis, the contents of collagens I and III in scar tissue was changed to get close their relation to 1:1 typical for intact tissue.

Keywords: adipose tissue, mesenchymal stem cells, adhesive process, uterine scarring, collagen I and III types.

Поступила 24.10.2022

УДК 618.146-006.5-02-055.2-036

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЦЕРВИКАЛЬНЫХ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЙ НИЗКОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Можейко Л. Ф., Пинчук Т. В.

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

Резюме. В статье изложены особенности течения цервикальных интраэпителиальных поражений низкой степени тяжести у женщин репродуктивного возраста. Представлены результаты исследования по данной проблеме у пациенток в возрасте до 30 лет, инфицированных вирусом папилломы человека высокого канцерогенного риска. Выявлено достоверное влияние некоторых факторов на развитие и течение ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки и их значимость в формировании персонифицированной тактики ведения таких пациенток.

Ключевые слова: шейка матки, цервикальное плоскоклеточное интраэпителиальное поражение, вирус папилломы человека, LSIL.

Введение. Заболевания шейки матки, ассоциированные с вирусом папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР), являются актуальной проблемой здравоохранения. Общеизвестно, что ВПЧ ВКР является основным этиологическим фактором развития плоскоклеточных интраэпителиальных поражений (squamous intraepithelial lesion, SIL) шейки матки и рака шейки матки (РШМ).

Несмотря на внедрение современных методов диагностики и лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки, частота встречаемости РШМ остается по-прежнему высокой. Согласно данным международного агентства по изучению рака (IARC), РШМ занимает 4-е место в мире среди всех злокачественных новообразований женской репродуктивной системы [1]. В 2020 году в мире зафиксировано 604 127 новых случаев заболевания РШМ, что составило 3,1% в структуре общей онкологической заболеваемости и оказалось на 35 000 случаев больше, чем в 2018 году [2]. В Республике Беларусь заболеваемость РШМ в 2020 году по сравнению с 2018 г. значимо не изменилась, однако смертность увеличилась с 3,8 $^{1}/_{10000}$ до 4,2 $^{1}/_{10000}$ [3]. Сохраняется тенденция к росту заболеваемости РШМ у женщин репродуктивного периода.

Процент молодых женщин, заболевших РШМ, в Республике Беларусь составляет 33,5%, при этом I стадия диагностируется лишь в 40,6% случаев, карцинома II–IV стадий – в 59,4% [3]. По данным мировой статистики, ежегодно в мире выявляют около 30 млн. новых случаев цервикальных интраэпителиальных поражений плоского эпителия низкой степени тяжести – LSIL (low grade squamous intraepitelial lesion) и более 10 млн. случаев цервикальных интраэпителиальных поражений плоского эпителия высокой степени тяжести – HSIL (high grade squamous intraepitelial lesion) [4].

В Республике Беларусь цервикальный скрининг регламентирован приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 1505, утверждённым 30.11.2021 г. Скрининг проводится у женщин в возрасте от 30 до 60 лет путём ВПЧ-тестирования 1 раз в 5 лет [5]. В доскрининговом периоде (в возрасте до 30 лет), учитывая высокую вероятность как носительства, так и спонтанной элиминации ВПЧ ВКР, выполняется тест Папаниколау 1 раз в 3 года в 21, 24 и 27 лет.

Очевидно, что факт инфицирования ВПЧ ВКР в репродуктивном периоде увеличивает вероятность развития ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки, что потенцируется влиянием ряда экзогенных и эндогенных факторов: раннее начало половой жизни, частая смена половых партнеров, высокий паритет беременностей и родов, курение, сопутствующие воспалительные заболевания органов малого таза, инфекции, передаваемые половым путём, ВИЧ, гепатит В и С, длительное использование комбинированных оральных контрацептивов [6]. Однако первостепенное влияние каждого из перечисленных факторов на длительную персистенцию ВПЧ ВКР, возникновение и прогрессирование SIL до сих пор остается дискутабельным.

Ввиду высокой частоты спонтанной элиминации ВПЧ ВКР в молодом возрасте, подтверждённый факт инфицирования вирусом не позволяет прогнозировать развитие либо рецидив SIL. По этой причине важно учитывать иные характеристики ВПЧ-инфекции, коррелирующие с тяжестью патологического процесса в шейке матки и позволяющие персонифицированно оценивать риск злокачественной трансформации цервикального эпителия. К ним относят ВПЧ-типирование с оценкой вирусной нагрузки, экспрессию пораженными клетками цервикального эпителия онкопротеинов и маркеров пролиферации, а также функциональное состояние ВПЧ ВКР в организме.

В исследованиях Pinidis P, Tsikouras P, Iatrakis G et al (2016) указано, что ВПЧ после проникновения в клетку может существовать в 3 различных формах: эписомальной (вне хромосом клетки), интегративной (встроенной в геном клетки) и смешанной, продуцируя при этом различные иммуноцитохимические маркеры [7].

Несомненно в совокупности с персистенцией ВПЧ ВКР на вероятность возникновения и скорость цервикального канцерогенеза оказывают влияние аномальные эпигенетические модификации, потенцируя активность проонкогенов и минимизируя активность генов-супрессоров опухолей. В результате клетки зоны трансформации шейки матки приобретают фенотип туморогенных стволовых клеток. Происходит геномная нестабильность эпителиоцитов, тотальные метаболические изменения, потеря способности к апоптозу. Изменённые клетки цервикального эпителия начинают продуцировать вирусные онкобелки Е6 и Е7, усиливают продукцию провоспалительных цитокинов, приводящих к локальной иммуносупрессии, приобретая при этом признаки злокачественности [8].

Цель исследования: изучить особенности течения цервикальных интраэпителиальных повреждений низкой степени тяжести у пациенток репродуктивного периода.

Материалы и методы исследования. В период с 2020 по 2022 гг. проведено одномоментное проспективное обследование 52 пациенток в возрасте от 21 до 29 лет с ВПЧ-ассоциированными цервикальными плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями низкой степени злокачественности (LSIL). Группу контроля составили 48 пациенток в возрасте от 21 до 29 лет – носители ВПЧ ВКР с нормальными результатами жидкостной онкоцитологии и расширенной кольпоскопии.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программного обеспечения MS Excel 10 с анализом средних выборочных величин и их стандартных ошибок (M±m). Уровень статистической достоверности (p) принимался менее 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение. Возраст пациенток варьировал от 21 до 29 лет. Женщины основной группы и группы контроля были сопоставимы по возрасту (в основной группе – 25,9±0,98 лет, в группе контроля – 24,7±1,12 лет).

Сравнительный анализ индекса массы тела не выявил статистически значимых различий между анализируемыми группами, составил 21,9±2,2 и 20,6±1,7.

При анализе факторов риска длительной персистенции ВПЧ ВКР, курение было выявлено у 70% женщин обеих исследуемых групп. Отмечена большая его распространённость в основной группе (n=31; 60%), достоверная разница ($p < 0,05$) с группой контроля (n=12; 25%), что свидетельствует о корреляционной связи между курением и SIL.

Статистический анализ онкозаболеваемости показал достоверные различия ($p < 0,05$) между исследуемыми группами по общему числу злокачественных заболеваний у ближайших родственников. Так, в основной группе на онкологические заболевания различных локализаций родственников указывала 21 (40%) пациентка, что в 2 раза выше в сравнении с контрольной группой (n=9; 19%). Среди пациенток основной группы с отягощённой онкологической наследственностью чаще других локализаций выявлены злокачественные заболевания молочной железы (n=7, 33%), шейки (n=5, 24%) и тела матки (n=3, 14%).

Оценивая акушерско-гинекологический анамнез, выявлено, что средний возраст наступления менархе в основной и контрольной группах оказался сопоставим –

13,5±0,73 и 12,8±1,17 лет соответственно. Возраст начала половой жизни в исследуемых группах статистически достоверно различался (p<0,05) и составил 18,2±2,21 лет в основной группе и 22,3±1,71 – в контрольной.

Анализируя методы контрацепции, прерванный половой акт пациентками основной группы использовался в 2,5 раза чаще, чем в контрольной. Использование презерватива в качестве барьерного метода контрацепции женщинами контрольной группы (n=32; 62%) существенно превышало частоту его применения в основной группе (n=21; 44%), однако достоверных различий получено не было. Приём комбинированных оральных контрацептивов среди пациенток обеих групп широко не использовался (основная группа − n=7; 14% и контрольная группа − n=6; 12,5%).

По результатам нашего исследования акушерский анамнез (паритет беременностей и родов, частота искусственных прерываний беременности) в двух анализируемых группах статистически значимо не различался.

При анализе частоты встречаемости различных типов ВПЧ ВКР отмечено, что в основной группе женщин достоверно чаще (p<0,05) выявлялись 16, 31, 45, 18 и 52 типы вируса.

Общеизвестно, что ключевым фактором развития SIL и РШМ являются инфекционные заболевания органов малого таза.

Результаты анализа генитальных инфекций в двух анализируемых групп представлены в таблице 1, из которой следует, что бактериальный вагиноз и хламидиоз встречались среди пациенток основной группы достоверно чаще (p<0,05). Вероятно, это объясняется тем, что нарушение баланса вагинальной микробиоты потенцирует развитие инфекционно-воспалительных процессов в органах репродуктивной системы и является фоном длительной персистенции ВПЧ ВКР и, как следствие, развития SIL.

Таблица 1 – Структура генитальных инфекций у пациенток исследуемых групп

Генитальные инфекции	Основная группа (n=52)		Контрольная группа (n=48)		P
	n	%	n	%	
Бактериальный вагиноз	34	65	11	23	p <0,05
Хронический вульвовагинальный кандидоз	7	13	5	10	p>0,05
Хламидиоз	9	17	3	6	p<0,05
Микоплазмоз	3	6	2	4	p>0,05
Трихомониаз	5	10	3	6	p>0,05
Гонорея	1	2	0	0	p>0,05

Проведено динамическое наблюдение женщин обеих исследуемых групп через 6, 12 и 18 месяцев с использованием жидкостной цитологии, ВПЧ-тестирования, расширенной кольпоскопии и прицельной биопсии шейки матки.

В основной группе диагностические параметры шейки матки ухудшились у 5 пациенток (10%), о чем свидетельствовало выявление HSIL по результату жидкостной цитологии. После выполнения этим пациенткам расширенной кольпоскопии и прицельной многофокусной биопсии шейки матки получен гистологический ответ с результатом «CIN II» у 4 пациенток, «CIN III» у 1 пациентки. Сохранение LSIL и персистенция ВПЧ ВКР отмечены у 18 пациенток (34%), элиминация LSIL при сохранении персистенции ВПЧ ВКР – у 12 (23%), элиминация LSIL и ВПЧ ВКР – у 17 (33%) пациенток.

В контрольной группе пациенток ASCUS по результату жидкостной цитологии выявлен у 5 пациенток (10%), LSIL – у 7 (15%), HSIL – у 2 (4%) (гистологический ответ у обеих – CIN II). Персистенция ВПЧ ВКР при нормальном результате цитологического исследования сохранилась у 43% пациенток (n=21).

При этом все пациентки с HSIL были курящие, имели отягощенную онкологическую наследственность и бактериальный вагиноз.

Заключение. Ввиду того, что пик заболеваемости РШМ приходится в основном на репродуктивный возраст (30–34 года), а цервикальные интраэпителиальные поражения активно выявляются в доскрининговом периоде (до 30 лет), необходимо продолжить поиск эпигенетических факторов, предрасполагающих к длительной персистенции ВПЧ ВКР. Результаты, полученные в ходе нашего исследования, требуют дальнейшего изучения с целью своевременного прогнозирования ВПЧ-ассоциированных цервикальных плоскоклеточных интраэпителиальных поражений для оптимизации тактики ведения таких пациенток.

Литература

1. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. – Geneva: WHO, 2020. – 52 p.

2. Siegel, R.L., Miller, K.D., Jemal, A. Cancer statistics. 2020 // CA Cancer J Clin. – 70:7–30.

3. Популяционный скрининг рака шейки матки: учебно-методическое пособие / Т. М. Литвинова [и др.]. – Минск: БГМУ, 2022. – 43 с.

4. Mittal, S., Basu, P., Muwonge, R. et al. (2017) Risk of high-grade precancerous lesions and invasive cancers in high-risk HPV-positive women with normal cervix or CIN 1 at baseline–A populationbased cohort study // Int J Cancer. – 140:1850–1859.

5. Об изменении приказов Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 28 июля 2017 г. № 830 и от 27 фев. 2018 г. № 117: приказ М-ва здравоохранения Респ. Бел. от 31 нояб. 2021 г. № 1505. – Минск, 2021. – 50 с.

6. World Health Organization. Reproductive Health et al. Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice. – World Health Organization, 2014. – 440 p.

7. Pinidis, P., Tsikouras, P., Iatrakis, G. et al. Human papilloma virus' life cycle and carcinogenesis // Maedica (Buchar). – 2016. – 11:48–54.

8. Kashyap, N., Krishnan, N., Kaur, S., Ghai, S Risk factors of cervical cancer: a case-control study // Asia-Pacific Journal of Oncology Nursing. Wolters Kluwer Medknow Publications. – 2019. – pp 308–314.

SPECIAL ASPECTS OF LOW GRADE SQUAMOSUS CERVICAL INTRAEPITHELIAL LESIONS IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

L. F. Mozheiko, T. V. Pinchuk

Belarusian State Medical University, Minsk

The article describes special aspects of low grade squamous cervical intraepithelial lesions in women of young reproductive age. The article presents results of our own research of this problem in female patients under the age of 30 infected with the human papillomavirus of high carcinogenic risk. The article reveals a significant influence of some factors on the development and course of HPV-associated cervical diseases and their significance in the formation of personalized management tactics for such female patients.

Keywords: cervix, cervical squamous intraepithelial lesion, human papillomavirus, LSIL.

Поступила 14.10.2022

УДК 618.2-056.23-06:616-018.2-007.17

РОСТ БЕРЕМЕННЫХ И НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ ДИСПЛАЗИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ: ЕСТЬ ЛИ ВЗАИМОСВЯЗЬ?

Небышинец Л.М., Малолеткина О.Л., Мельник Е.В.

Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», Минск, Республика Беларусь

Резюме. Определенные фенотипические или внешние признаки позволяют заподозрить недифференцированную дисплазию соединительной ткани (нДСТ) уже на стадии внешнего осмотра. Системное нарушение синтеза коллагена в костной, особенно в хрящевой, ткани приводит к различным патологическим нарушениям – воронкообразной или килевидной деформации грудной клетки, деформации позвоночника в виде сколиоза, кифоза. Таким образом, выявление фенотипических маркеров в клинической диагностике нДСТ является важным. Считается, что пациенты с нДСТ имеют, как правило, высокий рост. В ходе проведенной работы были изучены частота встречаемости фенотипических признаков нДСТ у женщин с осложненным течением беременности и взаимосвязь между ростом беременных и степенью тяжести нДСТ.

Ключевые слова: недифференцированная дисплазия соединительной ткани, беременность, рост.

Введение. Проблема нарушений соединительной ткани (НСТ) привлекает к себе внимание врачей и учёных разных специальностей в связи с их широкой распространённостью и неуклонным ростом в популяции человека, а также в связи с большим риском развития целого ряда заболеваний органов и систем, ассоциированных с ними [1, 2].

Общие сведения о структуре соединительной ткани. Соединительная ткань составляет более 50% массы человеческого тела, выполняет в организме многочисленные функции: трофическую, оксигенирующую, защитную, опорную, механическую, гомеостатическую, структурообразующую. Собственно соединительная ткань представлена рыхлой и плотной соединительной тканью. Рыхлая соединительная ткань представлена в организме повсеместно: составляет строму органов, окружает кровеносные сосуды, нервы, мышцы, фасции, образует базальную мембрану клеток, артерии мышечного типа, артериолы и состоит из клеток и внеклеточного матрикса. Плотная соединительная ткань подразделяется на плотную неоформленную и плотную оформленную. Плотная неоформленная соединительная ткань состоит из коллагеновых волокон, лежащих либо в одной плоскости, либо в разных направлениях, либо беспорядочно, что позволяет выдерживать большое растяжение в направлении хода волокон (апоневрозы, сетчатый слой дермы, капсулы и оболочки селезенки, лимфатических узлов, мышц, нервов). Плотная оформленная соединительная ткань состоит из определенно направленных и строго упорядоченных в одной плоскости коллагеновых волокон, что придает ткани особую прочность на

разрыв. Плотная оформленная соединительная ткань образует связки, сухожилия, хрящи, кости. Принципиальное отличие соединительной ткани от любого типа ткани – избыток внеклеточной матрицы при сравнительно небольшом числе клеток, составляющих ткань. Матрица обеспечивает организованную среду, в которой мигрирующие клетки могут перемещаться и взаимодействовать друг с другом. Коллагеновые волокна придают соединительной ткани прочность и долговечность. Эластиновые волокна придают эластичность внеклеточному матриксу и соединительной ткани [2].

В соответствии с Национальными рекомендациями «Диагностика и лечение наследственных и мультифакториальных нарушений соединительной ткани» (Минск, 2015) при НСТ условно можно выделить две группы синдромов – моногенные с известными согласованными диагностическими критериями и мультифакториальные несиндромные формы, которые в русскоязычной литературе, как правило, обозначаются термином «недифференцированная дисплазия соединительной ткани» (нДСТ) [2, 3, 4].

В основе развития и наследственных, и мультифакториальных/многофакторных НСТ лежат мутации генов, ответственных за синтез/катаболизм структурных белков соединительной ткани или ферментов, участвующих в этих процессах, количественное изменение образования полноценных компонентов экстрацеллюлярного матрикса, нарушения фибриллогенеза. В отличие от моногенных синдромов реализация генетических детерминант в случае нДСТ в наибольшей степени определяется внешними условиями. В связи с этим нДСТ представляет собой заболевание с наследственной предрасположенностью, когда имеют место мутации большого количества генов, а случайная перекомбинация аллелей от матери и отца каждый раз приводит к формированию нового уникального генотипа. К многофакторным НСТ относятся марфаноподобный фенотип, элерсоподобный фенотип, неклассифицируемый фенотип, не имеющие на сегодняшний день точного молекулярно-генетического подтверждения [1].

В клинической диагностике НСТ важным является выявление фенотипических маркеров, признаков системного вовлечения соединительной ткани и малых аномалий развития [1, 2]. Еще в начале XX века известный физиолог А.А. Богомолец, занимавшийся изучением роли соединительной ткани и утверждавший, что наличие состояния здоровья или болезни определяется её состоянием, писал, что «совершенно правильно выделен тип астеника, все более распространяющегося среди современного человека... Вся фигура тонкая, узкая, длинная: длинная тонкая шея, узкая, плоская и длинная грудная клетка, узкий таз, слабая мускулатура, крыловидные лопатки... Слабое развитие жировой ткани, тонкая бледная кожа, вялая мошонка, вялая брюшная мускулатура, наклонность к паховым грыжам, малое сердце, наклонность к спланхноптозу, подвижные почки...» [2].

На современном этапе установлено, что целый ряд внешних фенотипических маркёров обладает высокой информативностью, позволяя с большой степенью вероятности предполагать у пациента наличие нДСТ [1, 2].

Для диагностики нДСТ используются согласованные критерии (признаки, маркёры), которые заложены в основе алгоритмов, принятых в Беларуси, России и соответствующих общепринятым в мировой медицинской практике [1, 2, 5]. Согласно этим алгоритмам, внешние проявления нДСТ подразделяют на кожные, костно-мышечные, суставные, глазные. Малые аномалии развития (стигмы) также могут

выступать в качестве объективных маркеров нДСТ. Также установлено, что чем выше уровень стигматизации организма, тем более высоким становится риск развития различных соматических заболеваний [2]. Таким, образом, важно учитывать и сами фенотипические признаки, и их количество, позволяющее определить уровень стигматизации человека.

Преобладание внешних либо висцеральных маркёров нДСТ [1, 2] зависит от того, поражение какой соединительной ткани имеет место – плотной или рыхлой [6]. При этом внешние изменения кожи характеризуются наличием ее гиперэластичности, веснушек, повышенной растяжимости, ранимости, стрий, келоидных рубцов, выраженной подкожной венозной сети, пигментных пятен типа «кофе с молоком» либо депигментации, рубчиков по типу «папиросной бумаги», большого количества невусов. Поражение плотной соединительной ткани проявляется изменениями со стороны скелета: нарушением осанки в виде кифоза и сколиоза позвоночника, сутулости, деформациями грудной клетки, арахнодактилией, наличием плоскостопия или «полой стопы» и др. [1, 2]; пациенты же при этом, как правило, имеют высокий рост, астеническое телосложение [6].

Фенотипические признаки или внешние проявления нДСТ любой человек может определить у себя самостоятельно без труда и в случае их обнаружения обратиться к врачу для уточнения степени тяжести соединительнотканной дисплазии. Такая предварительная самооценка или оценка состояния пациента врачом, базирующаяся на учёте внешних фенотипических признаков, будет способствовать выявлению нДСТ и своевременному проведению профилактических мероприятий, учитывая, что с годами количество признаков нДСТ и их выраженность нарастает прогредиентно [7].

Цель исследования: изучить наличие взаимосвязи между степенью тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани и ростом беременных.

Материалы и методы исследования. Тип исследования – проспективное когортное исследование. Объект исследования – беременные женщины, госпитализированные в акушерское отделение патологии беременности учреждения здравоохранения «Клинический родильный дом Минской области».

Оценка степени тяжести нДСТ у беременных проводилась на основании выявления фенотипических признаков соединительнотканной дисплазии в соответствии с выбранной «Анкетой для выявления дисплазии соединительной ткани», разработанной В.В. Чемодановым и соавторами в 2015 году (ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия», Минздрав России) [7]. «Анкета для выявления дисплазии соединительной ткани», позволяющая получить предварительную оценку состояния соединительной ткани человека и её отклонений, адаптирована для широкого круга лиц, не имеющих специального медицинского образования. Предложенный авторами метод анкетирования рекомендуется для использования при самооценке, а также в программах скрининга нДСТ с целью ее раннего выявления.

Вопросы «Анкеты для выявления дисплазии соединительной ткани» разделены на отдельные блоки. Первый блок посвящён оценке состояния кожи, ногтей, ушных раковин и мышц, второй – состояния челюстно-лицевой области, третий – состояния опорно-двигательного аппарата. Последние вопросы анкеты отражают состояние половой системы и органа зрения.

Оценка степени тяжести дисплазии соединительной ткани проводится по сумме баллов анкеты: до 12 баллов – вариант нормы; 13–23 – легкая форма нДСТ; 24–34 – среднетяжелая форма нДСТ; от 35 и более – тяжелая форма нДСТ.

Одним из пунктов анкеты является оценка роста. По данным ВОЗ (2012), общепризнанная рубрикация роста для женщин: карликовый – ниже 140 см, очень низкий – 140–149,9 см, низкий – 150–157,9 см, ниже среднего – 158–162,9 см, средний – 163–166,9 см, выше среднего – 167 см и выше.

Статистическая обработка материала осуществлялась с использованием прикладных компьютерных программ «Microsoft Excel» и «STATISTIKA» (версия 10.0). Применяли непараметрические методы статистического анализа. Количественные данные представлены в виде Me (QL–QU), где Me – медиана, а (QL–QU) – межквартильный размах (25‰ и 75‰). Для независимых признаков, распределение которых отличалось от нормального, достоверность различий оценивали с помощью непараметрических критериев для зависимых признаков – использовался критерий Уилкоксона (Wilcoxon matched pairs test). Относительные величины (частота, удельный вес) представлены в виде M±m, где M – относительная величина, m – ошибка репрезентативности (стандартная ошибка). Сравнение качественных признаков проводили с применением точного критерия Фишера (Fisher exact, one-tailed). Различия считали достоверными при значении $p<0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Показатели роста и степени тяжести нДСТ, полученные при анкетировании, были изучены у 90 женщин с осложненным течением беременности, госпитализированных в акушерское отделение патологии беременных учреждения здравоохранения «Клинический родильный дом Минской области».

Женщины, вошедшие в исследование, были разделены по росту на 4 группы – A, B, C и D и в соответствии с данными, полученными при анкетировании, на 4 группы по степени тяжести нДСТ – a, b, c, d.

В результате проведенных исследований были установлены максимальные, минимальные и средние показатели роста и степени тяжести нДСТ в группах.

В группу А вошли женщины, рост которых был определен как низкий (n=9); в группу В – ниже среднего – вошли 15 беременных; группу С – средний рост – составили 26 пациентов и группу D представили 40 женщин, рост которых превышал 167 см (n=40) и был определен как выше среднего (таблица 1).

Таблица 1 – Распределение обследованных беременных по росту

Показатели	Группы (по росту)			
	A (n=9)	B (n=15)	C (n=26)	D (n=40)
Рост, см	154,8 (150,0–157,0)	158,9 (158,0–160,0)	164,2 (162,0–166,0)	171,9 (167,0–182,0)

Беременные с ростом выше среднего составили 44,4% от общего количества женщин, вошедших в исследование.

В группу а с оценкой степени тяжести нДСТ до 12 баллов (вариант нормы) вошло 10 беременных, в группу b (13–23 балла – легкая форма нДСТ) – 27 пациенток;

в группу c (24–34 балла – среднетяжелая форма нДСТ) – 35 женщины; в группу d (балл от 35 и более – тяжелая форма нДСТ) – 18 беременных (таблица 2).

При анализе полученных результатов оказалось, что из числа включенных в исследование женщин, госпитализированных в акушерское отделение патологии беременности, 88,9% имели ту или иную степень тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани по данным анкетирования.

Таблица 2 – Распределение обследованных беременных по степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани

Показатели	Группы (по степени тяжести нДСТ)			
	a (n=10)	b (n=27)	c (n=35)	d (n=18)
Степень тяжести нДСТ, баллы	8 (4–12)	18,3 (13–23)	29,0 (24–34)	44,9 (35–56)

При изучении зависимости степени тяжести нДСТ у беременных от роста статистически достоверных различий установлено не было (рисунок 1).

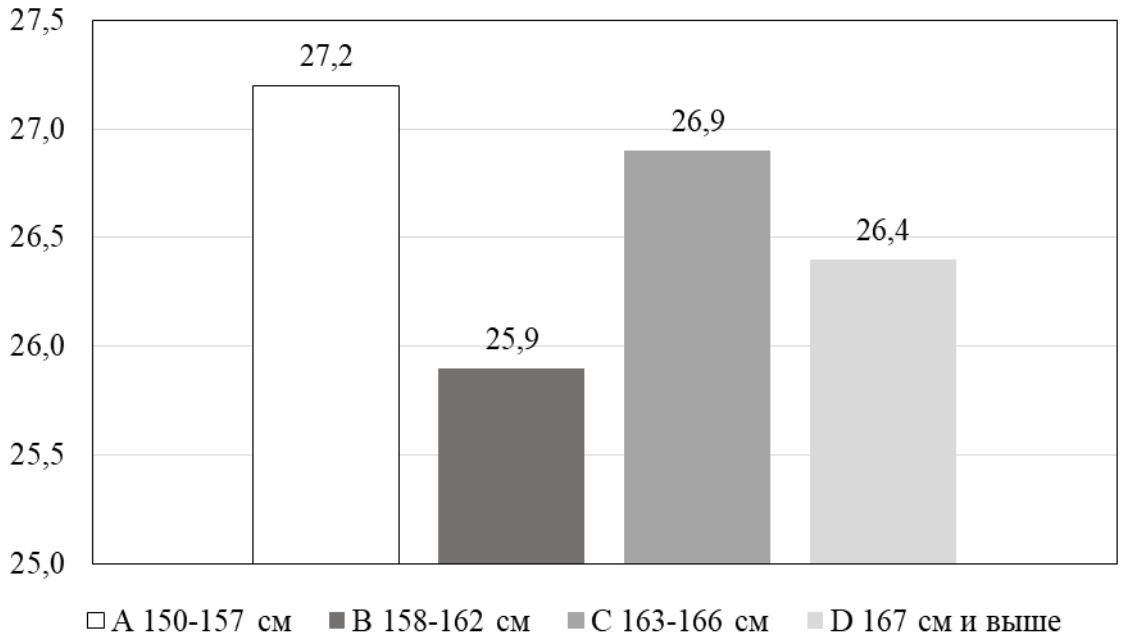


Рисунок 1 – Степень тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани у беременных женщин (баллы) в зависимости от роста

При изучении же показателей роста у беременных женщин с различной степенью тяжести нДСТ по данным анкетирования было установлено, что в группе беременных с суммой баллов до 12 (вариант нормы) наблюдался достоверно более высокий рост у женщин, чем в группе беременных со среднетяжелой формой нДСТ (24–34 балла): 168,8 (156–176) см и 164,4 (152–176) см соответственно ($p<0,05$, $p=0,0044$) (рисунок 2).

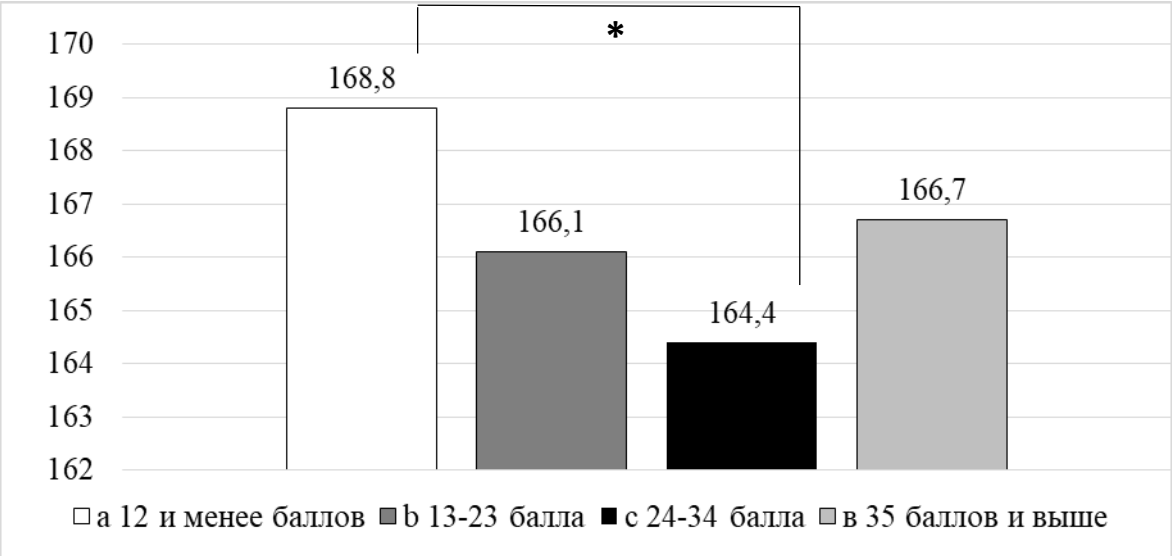


Рисунок 2 – Рост женщин с различной степенью тяжести дисплазии соединительной ткани

Примечание: * – различия достоверны, p=0,0044

Заключение. Таким образом, проведенное исследование продемонстрировало, что 88,9% женщин с осложненным течением беременности имели фенотипические признаки соединительнотканной дисплазии, выявляемые при физикальном осмотре. Также было установлено наличие статистически значимых различий в антропометрических показателях в изучаемых группах женщин: беременные, отнесенные по результатам анкетирования в группу со среднетяжелой формой нДСТ, имели достоверно более низкий рост, чем беременные без нДСТ (до 12 баллов – вариант нормы). Полученные в исследовании результаты нуждаются в дальнейшем уточнении, в частности, тщательном анализе соматической патологии, ассоциированной с дисплазией соединительной ткани, у беременных разных групп в зависимости от роста и степени тяжести соединительнотканной дисплазии по результатам анкетирования.

Литература

1. Диагностика и лечение наследственных и многофакторных нарушений соединительной ткани [Текст] : национальные клинические рекомендации / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Белорус. науч. об-во кардиологов, Белорус. гос. мед. ун-т ; [авт.-разраб.: Трисветова Е. Л. и др.]. – Минск : ДокторДизайн, 2015. – 59 с.

2. Аббакумова, Л.Н. Клинические формы дисплазии соединительной ткани у детей: учебное пособие / Л.Н. Аббакумова. – СПб.: СПбГПМА, 2006. – 36 с.

3. Нечаева, Г.И. Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение / Г.И. Нечаева, В.М. Яковлев, В.П. Конев [и др.] // Лечащий врач. – 2008. – № 2. – С. 22–28.

4. Рудой, А.С. По материалам проекта первых российских национальных рекомендаций «наследственные нарушения структуры и функции соединительной ткани». Сообщ. 1. Дефиниции дисплазии соединительной ткани / А.С. Рудой, Т.А. Нехайчик // Военная медицина. – 2009. – № 3. – С. 24–27.

5. Beighton, P., De Paepe, A., Steinmann, B., Ehlers-Danlos syndromes: Revised nosology, Villefranche // Am. J. Med. Gen. – 1997. – Vol. 77. – № 1. – P. 31–37.

6. Стародубцева, М.С. Состояние кардиодинамики у детей с малыми аномалиями развития сердца / М.С. Стародубцева // Вестник РГМУ. – 2005. – № 3 (42). – С.137.

7. Чемоданов, В.В. Анкетирование индивидов в выявлении дисплазии соединительной ткани / В.В. Чемоданов [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2-1. – URL: https://science-education.ru/ru/article/view?id=18829 (дата обращения: 06.06.2022).

GROWTH OF PREGNANT WOMEN AND UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA: IS THERE A RELATIONSHIP?

Nebyshynets L.M., Maloletkina O.L., Melnik E.V.

State Educational Institution «Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education», Minsk, Belarus

Certain phenotypic or external signs make it possible to suspect undifferentiated connective tissue dysplasia (uCTD) already at the stage of physical examination. Systemic disruption of collagen synthesis in bone, especially in cartilage, tissue leads to various pathological disorders – funnel-shaped or keeled deformation of the chest, spinal deformity in the form of scoliosis, kyphosis. Thus, the identification of phenotypic markers in the clinical diagnosis of uCTD is important. It is believed that patients with uCTD are, as a rule, tall. In the course of this work, the frequency of occurrence of phenotypic signs of uCTD in women with complicated pregnancy and the relationship between the growth of pregnant women and the severity of uCTD were studied.

Keywords: undifferentiated connective tissue dysplasia, pregnancy, growth.

Поступила 24.06.2022

УДК 618.146-003.218-073.584:618.4-024.75

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ СЛИЗИ НАКАНУНЕ САМОПРОИЗВОЛЬНЫХ СРОЧНЫХ РОДОВ

Небышинец Л.М. [1], Мельник Е.В.[1], Малолеткина О.Л.[1], Волчек А.В. [2], Тесакова М.Л. [1], Воскресенский С.Л. [1]

[1] Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», [2] Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. С целью прогнозирования даты родов в практической деятельности применяется оценка степени «зрелости» шейки матки при вагинальном исследовании. В основе «созревания» шейки матки лежит преобразование её соединительной ткани. Цель работы – изучить уровень оптической плотности цервикальной слизи беременных женщин накануне родов для выявления закономерностей, отражающих процессы

дородовой перестройки и позволяющих прогнозировать дату родов. Был проведен анализ оптической плотности цервикальной слизи у 45 беременных накануне самопроизвольных родов. Установлено, что за 1–4 суток до родов показатель оптической плотности статистически значимо выше, чем за 5–14 суток: 0,68 (0,31–1,10) А и 0,22 (0,06–0,42) А соответственно, p = 0,0265.

Ключевые слова: спектрофотометрический анализ, оптическая плотность, цервикальная слизь, начало родовой деятельности.

Введение. Существует ряд методов прогнозирования начала родовой деятельности: кольпоцитологический тест и определение лейкоцитарного состава цервикальной слизи [1], изучение уровней эстрогенов и прогестерона в сыворотке крови [2], определение уровня эндогенных простагландинов [3], мелатонина в крови [4] и пр.

Однако на сегодняшний день в практической деятельности применяется лишь оценка степени «зрелости» шейки матки при вагинальном исследовании с различными методиками балльной оценки полученных данных, разработанными E.H. Bishop (1964), J.E. Burnett (1966), М.В. Федоровой (1969), А.П. Голубевым (1972), Г.Г. Хечинашвили (1974). То есть изменение состояния шейки матки является основным клиническим признаком, указывающих на завершение гестационного периода и приближения даты родов. При этом следует отметить, что данный метод в определенной степени субъективен.

Шейка матки на 85–90% представлена соединительной тканью [5]. В основе изменения структуры шейки матки перед родами лежит биохимическое преобразование её соединительной ткани. Об активности указанного процесса можно судить по уровню протеогликанов, гликопротеинов и их метаболитов в крови, цервикальной слизи [6], по лейкоцитарным изменениям в цервиковагинальном секрете, которые появляются за несколько суток до родов [7]. Таким образом, о перестройке соединительнотканного остова шейки матки перед родами можно судить по изменению состава и свойств цервикальной слизи.

Под оптической плотностью подразумевают меру ослабления света прозрачными объектами или долю света, поглощенную анализируемым раствором. Оптическая плотность цервикальной слизи зависит от количества содержащихся в ней белково-углеводных соединений: гликопротеинов муцинового типа, протеогликанов и их углеводного компонента – гликозаминогликанов. Как указывалось выше, уровень данных соединений отражает метаболические изменения в соединительной ткани шейки матки в процессе ее «созревания» накануне родов. Поэтому изучение оптической плотности цервикальной слизи с использованием спектрофотометрического анализа может быть полезным при прогнозировании времени наступления родов.

Изменения метаболизма соединительной ткани репродуктивной системы накануне родов, в частности деградация внеклеточного матрикса под действием различных медиаторов, приводят не только к «созреванию» шейки матки, но и к разрыву амниотических оболочек, активации миометрия, являющимися составными компонентами родового процесса. Это обусловливает актуальность изучения показателей биохимической трансформации соединительной ткани накануне родов.

В работах, посвященных акушерским проблемам, было установлено, что низкий уровень общих гликозаминогликанов в цервикальной слизи и низкий показатель ее оптической плотности при индукции родовой деятельности являются факторами риска

неблагоприятного исхода родов: дистресса плода, асфиксии новорожденного, экстренного кесарева сечения [8, 9]. Кроме этого, В.П. Кириленко и соавт. [6] отмечали, что при пролонгировании беременности более 40 недель уровень общих гликозаминогликанов в цервикальной слизи в 3,5–5 раз ниже, чем в норме.

Цель исследования: изучить уровень оптической плотности цервикальной слизи беременных женщин накануне родов для выявления закономерностей, отражающих процессы дородовой перестройки и позволяющих прогнозировать дату родов.

Материал и методы исследования. В исследование было включено 45 беременных женщин в сроке с 37 недель до 41 недели, 6 дней госпитализированных для родоразрешения в Учреждение здравоохранения «Клинический родильный дом Минской области», Учреждение здравоохранения «Жодинская центральная городская больница» в период с июня 2017 г. по январь 2020 г.

Критериями включения в группу явились: доношенная беременность, планируемое родоразрешение через естественные родовые пути.

Критериями исключения пациенток из исследования явились: нежелание участвовать в исследовании, генитальные и экстрагенитальные воспалительные заболевания, аутоиммунные заболевания, присутствие в цервикальной слизи примесей других биологических жидкостей (кровь, околоплодные воды и др.) и лекарственных средств.

Показатель оптической плотности цервикальной слизи женщин изучался за 1–14 суток до развития самопроизвольных родов.

Женщины, родившие в течение 1-4 суток от момента взятия материала, составили группу А (n=28), в группу Б (n=17) вошли женщины, родившие в течение 5–14 суток от момента забора материала.

Взятие цервикальной слизи осуществлялось при осмотре в зеркалах. Обработка влагалищной части шейки матки антисептиками не производилась, шейка матки просушивалась стерильным ватным тампоном. Стерильная цитологическая щетка вводилась в цервикальный канал на глубину 20–25 мм и поворачивалась на 360^0. Полученная слизь помещалась в пробирку Эппендорфа объемом 2,0 мл. Минимальный объем забранной цервикальной слизи составлял 0,15 г.

Для подготовки биологического материала к исследованию цервикальную слизь смешивали с дистиллированной водой в соотношении 1:10 в пробирке Эппендорфа, гомогенизировали полученную смесь в механическом гомогенизаторе в течение 10 минут, центрифугировали при 3000 оборотах/мин в течение 10 минут. Полученная надосадочная жидкость являлась материалом для дальнейшего исследования.

Исследование проводилось на спектрофотометре, работающем в видимой области спектра (PV-2151 C «Солар») в кювете с толщиной оптического слоя 1 см при длине волны 405 нм.

Выбор светофильтра осуществляли следующим образом. Определяли оптическую плотность подготовленных в стандартизованном режиме проб биологической жидкости при разных длинах волн: 340, 405, 500, 540, 570, 620, 670 нм. Строили кривую зависимости оптической плотности цервикальной слизи от длины волны (рисунок 1). При этом значение длины волны откладывали на горизонтальной кривой. Отмечали длины волн, при которых оптическая плотность имела максимальную величину, а также ход кривой, примерно параллельный горизонтальной оси.

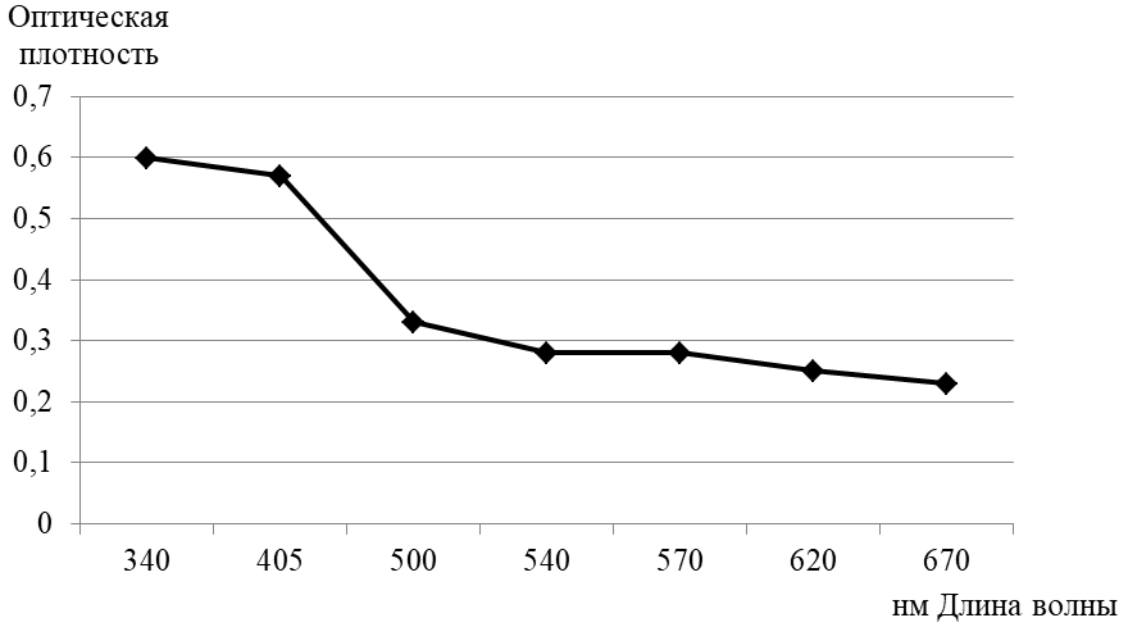


Рисунок 1 – Зависимость оптической плотности цервикальной слизи от используемого светофильтра

В нашем случае максимальная оптическая плотность анализируемой пробы наблюдалась при 340 и 405 нм. Для проведения дальнейшего исследования была выбрана длина волны 405 нм, использование которой более реально при применении фотометров любого типа.

Эффект максимального поглощения высокомолекулярными соединениями биологической жидкости монохроматического светового потока с длиной волны 405 нм может быть объяснен адекватным соответствием размеров наноструктур молекулярно-биологических объектов цервикальной слизи данной длине волны.

Результат полученной оптической плотности выражался в единицах оптической плотности – А.

Статистический анализ полученных результатов выполняли с использованием пакета прикладных программ «Statistica 8,0». Применяли непараметрические методы статистического анализа, так как распределение большинства признаков подчинялось непараметрическим законам, что подтверждается критериями Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Количественные признаки представлены в виде Me (QL-QU) где Me – медиана, (QL–QU) – межквартильный размах (25‰ и 75‰). Сравнение количественных данных двух независимых групп проводили с помощью теста Манна-Уитни (Mann-Whitney U-test). Сравнение качественных признаков проводили с применением критерия хи-квадрат с поправкой Йетса (Yates corrected Chi-square). Различия считали достоверными при значении $p<0,05$. Для определения оптимального значения диагностического теста использовали ROC-анализ в программе AtteStat. Для оценки эффективности диагностического теста использовали критерии, рассчитанные с учетом количества истинно положительных (ИП), ложно положительных (ЛП), истинно отрицательных (ИО) и ложно отрицательных (ЛО) результатов исследования, а именно: прогностическая значимость положительного результата теста (ПЦ+)=ИП/(ИП+ЛП)х100%, прогностическая значимость отрицательного результата теста (ПЦ-)=ИО/(ИО+ЛО)х100%, диагностическая чувствительность

(ДЧ) =ИП/(ИП+ЛО)х100%, диагностическая специфичность (ДС)=ИО/(ИО+ЛП)х100%, диагностическая эффективность (ДЭ)=(ИП+ИО)/(ИП+ЛП+ИО+ЛО)х100%, отношение правдоподобия для положительного результата (ОП+)=ДЧ/(100-ДС). Отношение правдоподобия для отрицательного результата теста (ОП-)=(1-ДЧ)/ДС. Диагностическую информативность оценивали также по площади под ROC кривой.

Результаты исследования и их обсуждение. В исследование вошли беременные женщины в возрасте 27,5 (24–32) лет. Исследуемые группы были сопоставимы между собой по возрасту, соотношению перво- и повторнородящих, частоте сопутствующей патологии, особенностям репродуктивной функции, сроку беременности и ее осложнениям (p>0,05).

Степень «зрелости» шейки матки при вагинальном исследовании у исследуемых женщин была определена по шкале Е.Н. Bishop-Голубева как «недостаточно зрелая» и составила в группе А – 4,0 (3,0–6,0) балла, в группе Б – 3,0 (2,0–4,0) балла (рисунок 2). Статистически значимых различий выявлено не было (p=0,0265).

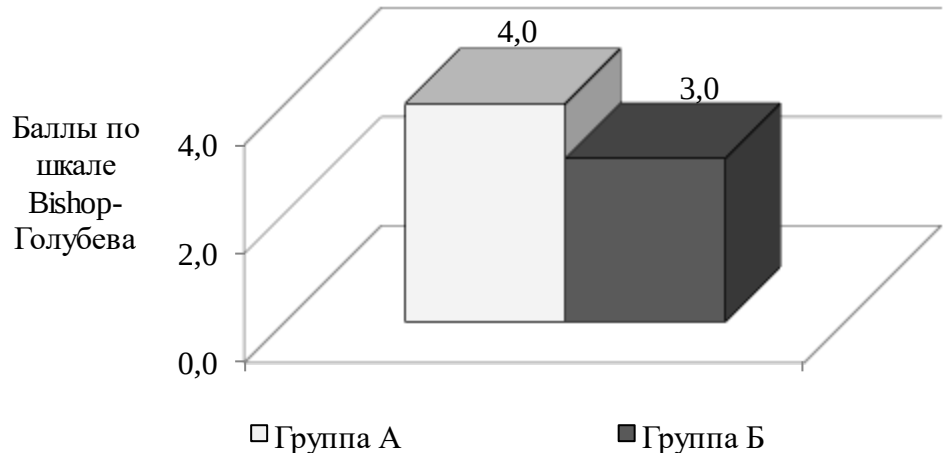


Рисунок 2 – Степень «зрелости» шейки матки накануне родов

Результаты измерения оптической плотности цервикальной слизи накануне самопроизвольных родов в исследуемых группах представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Оптическая плотность цервикальной слизи женщин накануне самопроизвольных родов

Спектрофотометрическое исследование	Группа А (n=28)	Группа Б (n=17)
	Me (QL–QU)	Me (QL–QU)
Оптическая плотность цервикальной слизи (А)	0,68 (0,31–1,10) *	0,22 (0,06–0,42)

Примечание: * – различия статистически значимы в сравнении с соответствующим показателем в подгруппе Б, p<0,05.

Показатель оптической плотности цервикальной слизи у женщин, родивших в течение 1–4 суток от момента взятия материала, (группа А) был статистически значимо выше, чем аналогичный показатель у женщин, родивших в течение 5–14 суток

от взятия материала, (группа Б): 0,68 (0,31–1,10) А и 0,22 (0,06–0,42) А соответственно, p=0,0265.

Для определения порогового значения оптической плотности и оценки диагностической ценности лабораторного теста была построена ROC-кривая, приведенная на рисунке 3.

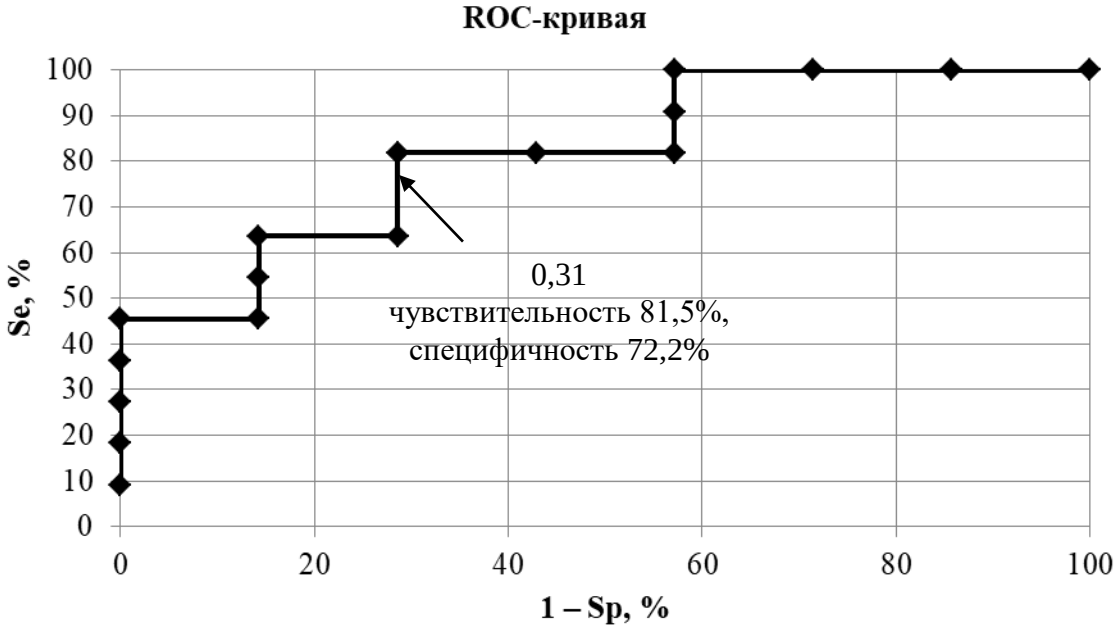


Рисунок 3 – Диаграмма Receiver Operating Characteristics, отражающая связь между показателями диагностической специфичности и диагностической чувствительности теста

Исходя из данных ROC-кривой, оптимальная точка разделения диагностического теста составила 0,31 А. Следовательно, показатель оптической плотности цервикальной слизи ≥0,31 А является прогностическим критерием вероятного развития самопроизвольных родов в течении ближайших 1–4 суток от момента забора материала. При этом площадь под кривой составила 0,82 (95% ДИ Me 0,62–1,02), что свидетельствует о том, что тест обладает очень хорошей прогностической силой.

Таким образом, определение вероятности самопроизвольных родов можно проводить по величине оптической плотности цервикальной слизи следующим образом: в случае, если оптическая плотность составляет 0,31 А и более, то прогнозируется развитие самопроизвольных родов в течение 1–4 суток; в случае, если величина оптической плотности менее 0,31 А, то наступление самопроизвольных родов прогнозируется в течение 5–14 суток.

При оценке диагностического теста были получены следующие результаты. Диагностическая чувствительность (ДЧ)=22/(22+5)x100=81,5%. Диагностическая специфичность (ДС)=13/(13+5)x100=72,2%. Диагностическая эффективность (ДЭ)=(22+13)/(22+5+13+5)x100%=77,8%. Прогностическая значимость положительного результата теста (ПЦ+)=22/(22+5)x100=81,5%. Прогностическая значимость отрицательного результата теста (ПЦ-)=13/(13+5)x100%=72,2%. Отношение правдоподобия для положительного результата теста (ОП+)=0,815/(1-0,722)=2,9.

Отношение правдоподобия для отрицательного результата теста (ОП-)=(1-0,815)/0,722=0,26.

Заключение. Таким образом, уровень оптической плотности цервикальной слизи накануне родов является объективным показателем, отражающим процессы дородовой перестройки соединительнотканного компонента шейки матки.

Прогнозирование даты начала самопроизвольных родов на основе определения оптической плотности цервикальной слизи обладает хорошей диагностической силой и является информативным.

Литература

1. Zidovsky, J. Importance of vaginal cytology for labor induction / J. Zidovsky // Cesk Gyneko. – 1967. – Vol. 29. – P. 529–531.

2. Human preterm birth is associated with systemic and local changes in progesterone /17 beta-estradiol ratios / Mazor M. et al. // Am. J. Obstet. Gynec. – 1994. – Vol. 171. – №1 – P. 231–236.

3. Старостина, Т.П. Эндогенные простагландины при различных вариантах развязывания и течения родов / Т.П. Старостина, М.О. Иванов, С.А. Мещерякова // Медико-социальные аспекты перинатологии и современные технологии родоразрешения: Тезисы докладов I Всероссийского съезда акушеров-гинекологов и педиатров. – Челябинск. – 1992. – С. 8–9.

4. Федорович, О.К. Эффективность новой формулы по определению даты родов, учитывающей длительность менструального цикла женщины в сравнении с формулой Негеле / Федорович, О.К., Ичмелян А.М. // Материалы первого регионального научного форума «Мать и дитя». – Казань. – 2007. – С.167–168.

5. Anatomy and physiology of the uterine cervix / J. Ludmir [et al.] // Clin. Obstet. Gynecol. – 2000. – Vol. 43. – № 3. – P. 433–439.

6. Биохимические изменения в шейке матки на протяжении беременности и родов / В.П. Кириленко [и др.] // Репродуктив. здоровье в Беларуси. – 2010. – № 2. – С. 35−43.

7. Лейкоцитарный состав цервикальной слизи у беременных женщин накануне срочных родов / С.Л. Воскресенский, А.Ч. Федорков, Г.И. Иванчик, О.Л. Малолеткина // Репродуктив. здоровье. Вост. Европа. – 2012. – № 1. – С. 17–25.

8. Прогнозирование осложнений индуцированных родов по уровням общих гликозаминогликанов в цервикальном секрете / М.Л. Тесакова [и др.] // Репродуктив. здоровье. Вост. Европа. – 2014. – № 2. – С. 96–102.

9. Метод диагностики осложнений индукции родов, основанный на определении оптической плотности цервикального секрета / М.Л. Тесакова [и др.] // Охрана материнства и детства. – 2013. – № 2. – С. 32–35.

SPECTROPHOTOMETRIC ANALYSIS OF CERVICAL MUCOUS ON THE EVE OF SPONTANEOUS LABOR

Nebyshynets L.M. [1], Melnik E.V.[1], Maloletkina O.L.[1], Volchek A.V.[2], Tesakova M.L. [1], Voskresensky S.L.[1]

[1] Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education,
[2] Belarusian State Medical University,
Minsk, Belarus

In order to predict the date of birth in practice, an assessment of the state of the cervix during a vaginal examination is used. The basis of changes in the cervix before childbirth is the transformation of its connective tissue. The purpose of the work is to study the level of optical density of cervical mucus of pregnant women on the eve of childbirth in order to identify patterns that reflect the processes of prenatal restructuring and allow predicting the

date of birth. An analysis was made of the optical density of cervical mucus in 45 pregnant women on the eve of spontaneous childbirth. It was found that 1–4 days before delivery, the optical density index is statistically significantly higher than 5–14 days: 0.68 (0.31–1.10) A and 0.22 (0.06–0.42) A respectively, p=0.0265.

Keywords: spectrophotometric analysis, optical density, cervical mucus, onset of labor.

Поступила 11.10.2022

УДК618.3:616.8-009.24-02-07-08-084

ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ ПРОФИЛАКТИКИ ПРЕЭКЛАМПСИИ С ОБОСНОВАНИЕМ ЕГО ЭФФЕКТИВНОСТИ

Недосейкина М.С.[1], Голубова Д.А.[2]

[1] Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»,
г. Гомель, Республика Беларусь
[2] УЗ «23-я городская поликлиника»,
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Целью настоящего исследования была разработка лечебно-диагностического алгоритма предупреждения преэклампсии, основанная на объективных лабораторно-инструментальных критериях, с оценкой эффективности предложенного метода. Основными критериями прогноза являются уровень плацентарного фактора роста и значения пульсационного индекса в маточных артериях. Эффективным методом профилактики преэклампсии является дотация ацетилсалициловой кислоты в дозе 150 мг до 36 недель беременности под контролем прироста тромбоцитов и фибриногена, а также состояния плода.

Ключевые слова: преэклампсия, профилактика, ацетилсалициловая кислота, тромбоциты.

Введение. Преэклампсия (ПЭ) является грозным осложнением второй половины беременности, сопровождающееся синдромом полиорганной недостаточности вследствие неспособности организма матери обеспечить потребности плода. ПЭ встречается в 2–8% случаев всех беременностей и занимает второе место в мире среди причин материнской смертности, а также является основной причиной госпитализации беременных в реанимационное отделение [1, 2]. При развитии ПЭ лечебные мероприятия являются компромиссом между риском материнских осложнений и риском недоношенности [3]. Ведущая роль в современном акушерстве отводится поиску ранних предикторов ПЭ и целенаправленной и эффективной профилактике. Изменение биохимических маркёров плацентации, аномальные показатели доплерометрии в маточных артериях и повышенные уровни антиангиогенных факторов появляются за несколько месяцев до клинического диагноза ПЭ, обладают различной чувствительностью и специфичностью и не могут быть применены во всех случаях,

что требует пересмотра критериев и их динамической оценки на протяжении всей беременности [4].

Определение риска ПЭ является существенным, но не определяющим мероприятием для предотвращения данного осложнения. Установлено, что применение ацетилсалициловой кислоты, начиная со второй волны инвазии цитотрофобласта, способствует снижению риска развития ПЭ. Тем не менее нет единого подхода в определении эффективной дозы и критериев оценки «работоспособности» той или иной дозы. Проведенный мета-анализ 1609 статей, включенных в электронные научные базы данных, выявил, что назначение дозы ацетилсалициловой кислоты менее 150 мг не приводило к снижению риска ПЭ [5]. В другом исследовании подчеркивается важность применения низких доз ацетилсалициловой кислоты (менее 60 мг), комплаетность пациентов и срок назначения лекарственного средства (ранее 16 недель) для снижения риска развития ПЭ [6].

Однако в изученной научной литературе отсутствуют объективные критерии эффективности проводимой профилактики, которые возможно оценивать динамически в течение беременности.

Цель исследования: изучить биохимические и доплерометрические предикторы ПЭ с разработкой стратификации риска и лечебно-диагностического алгоритма предупреждения ПЭ с проверкой его эффективности.

Материалы и методы исследования. Настоящее исследование включает в себя две части: ретроспективную и проспективную. Все женщины, принявшие участие в исследовании, включены в группы после их добровольного информированного согласия.

Ретроспективная часть исследования выполнена совместно с Голубовой Дарьей Артуровной. В ретроспективной части исследования проведено исследование медицинской документации, а также обследование пациенток с гестационными гипертензивными расстройствами на этапе поступления их в акушерский стационар для родоразрешения. Основной задачей ретроспективной части было выявление прогностических критериев развития гипертензивных расстройств у беременных, а также разработка лечебно-диагностического алгоритма для профилактики ПЭ. Для достижения указанной задачи обследовано 93 беременных, которые были разделены на следующие группы: основная группа (N=33) с развитием в третьем триместре тяжелой ПЭ; группа сравнения (N=30) с вызванной беременностью гипертензией без значительной протеинурии; контрольная группа (N=30) – здоровые женщины с доношенной физиологической беременностью. Контрольная группа была отобрана исключительно после родоразрешения пациенток, чтобы окончательно удостовериться в физиологическом течении беременности и родов. Данные контрольной группы использованы для определения инструментально-лабораторных критериев развития гестационных гипертензивных расстройств.

Критерием исключения из групп исследования были случаи выявления повышенного артериального давления до наступления беременности.

Всем пациенткам на 12 неделе выполнен биохимический пренатальный скрининг, включающий в себя исследование в сыворотке крови протеина-А, ассоциированного с беременностью (PAPP-A), плацентарного фактора роста (PlGF) и β-субъединицы хорионического гонадотропина человека (β-ХГЧ).

Беременным всех групп проводили исследование значений пульсационного индекса (ПИ) маточных артерий на сроке от 10,0 недель до 13,6 недель и индекса

резистентности (ИР) маточных артерий на сроке гестации от 20,0 до 22,6 недель на базе Гомельского медико-генетического центра с консультацией «Брак и семья». Учитывали значения доплерометрических индексов на стороне плацентации.

В дальнейшем оценивали клинико-лабораторные показатели у женщин с развившимися гипертензивными расстройствами. Всем пациенткам основной группы и группы сравнения проведены общее клиническое обследование и специальный акушерский осмотр, выполнен перечень лабораторных исследований согласно клиническому протоколу Министерства здравоохранения Республики Беларусь. В основной группе и в группе сравнения оценивали по результатам общего анализа крови при постановке на диспансерный учет, на 26 недели беременности и перед родоразрешением количество тромбоцитов, при постановке на учет и в третьем триместре по результатам коагулограммы – активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновый индекс (ПТИ) и фибриноген. А также изучали использование и дозы ацетилсалициловой кислоты для профилактики ПЭ согласно клиническому протоколу Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

На основании ретроспективной части был составлен алгоритм ведения пациенток для профилактики и снижения частоты тяжелой ПЭ.

Проспективная часть исследования выполнена мной самостоятельно. Задачей данного этапа исследования была проверка «работоспособности» и эффективности предложенного нами алгоритма для профилактики гестационных гипертензивных расстройств. В проспективную часть исследования вошли 42 беременных. В исследование пациентки включены на сроке 24–26 недель по факту обращения на консультацию по поводу повышения ИР в маточных артериях. Все женщины, относящиеся к проспективному этапу, на момент проведения консультации не принимали ацетилсалициловую кислоту.

После включения в исследование по данным медицинской карты уточняли результаты биохимического пренатального скрининга первого триместра (PAPP-A, PlGF и β-ХГЧ), показатели ПИ в маточных артериях в первом триместре и уровень тромбоцитов при постановке на диспансерный учет для определения риска развития ПЭ. Всем беременным при включении в исследование выполнено лабораторное исследование (общий анализ крови для оценки уровня тромбоцитов, коагулограмма для определения уровня фибриногена). Общий анализ крови повторяли каждые две недели до достижения уровня тромбоцитов 200–300x10^9/л, а затем каждые четыре недели. Уровень фибриногена оценивали каждые четыре недели. И показатели тромбоцитов, и фибриноген также оценивали непосредственно перед родоразрешением.

Контроль доплерометрических показателей маточно-плацентарного комплекса (ИР в маточных артериях, артерии пуповины и средней мозговой артерии плода) выполняли каждые две недели.

Беременным с повышенным ИР во втором триместре при наличии прогностически неблагоприятных критериев развития ПЭ (N=29) рекомендован прием ацетилсалициловой кислоты в дозировке 150 мг. У всех женщин отсутствовали противопоказания к назначению данного лекарственного средства, от всех участниц исследования получено дополнительное информированное согласие на использование ацетилсалициловой кислоты в дозе 150 мг. В этой группе проводили оценку приверженности предложенному методу профилактики, все беременные, которым был рекомендован прием ацетилсалициловой кислоты, принимали лекарственное средство.

Остальным пациенткам (N=13) проводили динамический контроль ИР в маточных артериях и артерии пуповины, а также фетометрию 1 раз в 4 недели для оценки роста плода.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью пакета программ MedCalc 10.2.0.0 («MariaKerke», Бельгия). Для описания признаков, не подчиняющихся закону нормального распределения, применяли следующие критерии – медиана (Me), 25 и 75 процентили (25–75%). Данные представлены Me; 25–75%. Для описания качественных признаков применяли долю (P) и 95% доверительный интервал (CI_p), рассчитанный по методу Клопера-Пирсона (P%; CI_p). Парное межгрупповое сравнение признаков, распределение которых отличалось от нормального, рассчитывали по критерию Манна-Уитни (U). Для сравнения двух зависимых групп использовался критерий Вилкоксона (T). Общее межгрупповое различие для качественных признаков рассчитывали с помощью критерия хи-квадрат (χ^2) с поправкой Йейтса на непрерывность, для малых выборок использовали точный критерий Фишера (ТКФ). Шансы возникновения изучаемого события в группах оценивали по отношению шансов (OR) с 95% доверительным интервалом (95%CI). Исследование связи бинарного признака с количественными показателями проведено с использованием метода логистической регрессии (рассчитан показатель β, OR и 95%CI). Клиническую значимость биохимических маркеров беременности оценивали с помощью ROC-анализа, данные представлены в виде AUC (площадь под кривой) и ее CI, p-уровня статистической значимости, чувствительности (Se%) и специфичности (Sp%) теста. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. При множественных сравнениях использовали поправку Бонферрони для p-уровня статистической значимости, которую рассчитывали для количества сравнений (указано в тексте статьи).

Результаты исследования и их обсуждение. На основании проведенного предварительного анализа, в результате которого не выявлено статистически значимых различий между пациентками с тяжелой ПЭ и гестационной гипертензией по уровню сывороточных маркеров и доплерометрическим индексам в маточных артериях в первом и втором триместрах, решено было объединить этих беременных в одну группу для поиска прогностических критериев. Для определения критериев анализ проводили между пациентками с гестационными гипертензивными расстройствами (N=63) и контрольной группой пациенток с физиологической беременностью.

Медиана и интерквартильный размах абсолютных концентраций PAPP-A, PlGF и β-ХГЧ в сыворотке крови в исследуемых группах представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Результаты биохимического скрининга первого триместра у женщин с гипертензивными расстройствами беременности и с физиологической беременностью, Me (25; 75)

Биохимический маркёр	Гипертензивные расстройства при беременности (N=63)	Физиологическая беременность (N=30)	Уровень статистической значимости
β-ХГЧ, мЕд/мл	44,6 (28; 68)	45,8 (29; 66)	U=470, p=0,76
PAPP-A, мМЕ/л	1798 (378; 7639)	3076 (1929; 4092)	U=622, p=0,003
PlGF, пг/мл	25 (19; 35)	28 (23; 38)	U=732, p=0,03

Установлены пороговые значения концентрации биохимических маркеров для развития гипертензивных расстройств. Прогностическим критерием в первом триместре для гестационных гипертензивных расстройств является концентрация PlGF в сыворотке крови менее 20,1 пг/мл (Se=31,6%; Sp=97,1%; AUC=0,62, 95%CI 0,52–0,7, p=0,04) и сывороточный уровень PAPP-A менее 2665,1 мМЕ/л (Se=75%; Sp=71,4%; AUC=0,713, 95%CI 0,62–0,79, p=0,0001). Модель развития в зависимости от концентрации биохимических маркеров представлена на рисунке 1. Вероятность развития тяжелой ПЭ при концентрации PlGF в сыворотке менее 20,1 пг/мл возрастает в 4 раза (β=-1,38; OR=4,2, 95%CI 1,4–12,9, p=0,007).

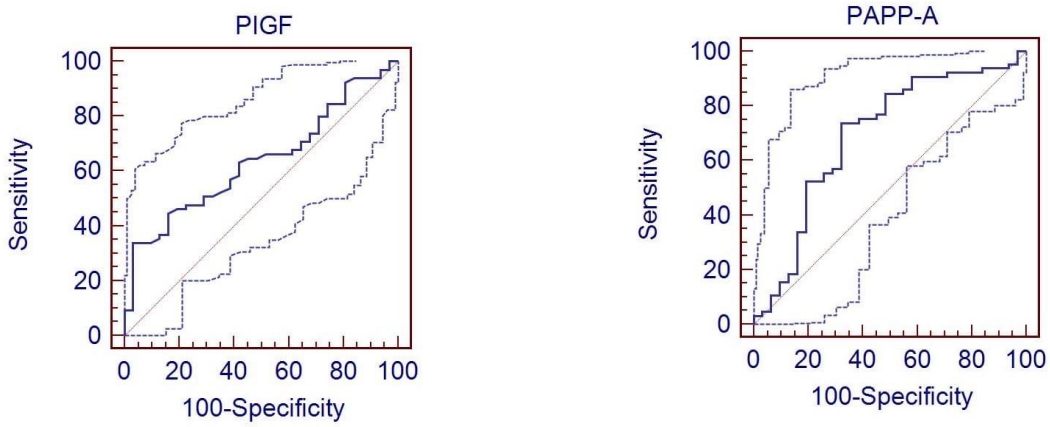


Рисунок 1 – Пороговые значения концентраций PlGF и PAPP-A в сыворотке крови для развития гипертензивных расстройств

ПИ маточной артерии в первом триместре беременности был значимо выше у пациенток с гипертензивными расстройствами 1,90 (1,69; 2,16) против 1,60 (1,52; 1,72) у женщин с физиологическим течением беременности (U=586, p=0,0003).

ИР во втором триместре беременности в маточной артерии на стороне плацентации составил 0,46 (0,43; 0,48) в основной группе и 0,45 (0,43;0,48) у пациенток с гестационной гипертензией.

Для ПИ в маточной артерии на стороне плацентации в первом триместре рассчитано пороговое значение для развития гипертензивных расстройств у беременных: ПИ в маточной артерии на стороне плацентации более 1,85 является прогностически значимым критерием развития гестационных гипертензивных расстройств (Se=56,7%, Sp=96,7%, AUC=0,77, 95% CI 0,65–0,87, p=0,0001).

При сравнении доплерометрических индексов среди женщин с ПЭ и гестационной гипертензией без значительной протеинурии установлено, что в первом триместре величины ПИ и во втором триместре ИР в маточных артериях были сопоставимы. Тем не менее у половины (52%) беременных с развившейся ПЭ выявлены значения ИР, относящиеся к 4 квартилю, что соответствовало значениям более 70 перцентиля гестационной нормы по доплерометрическим таблицам. Данные представлены на рисунке 2.

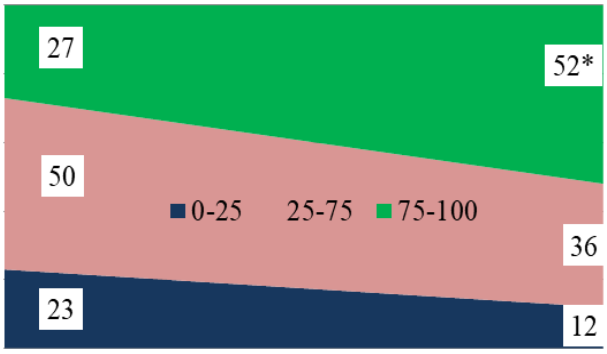
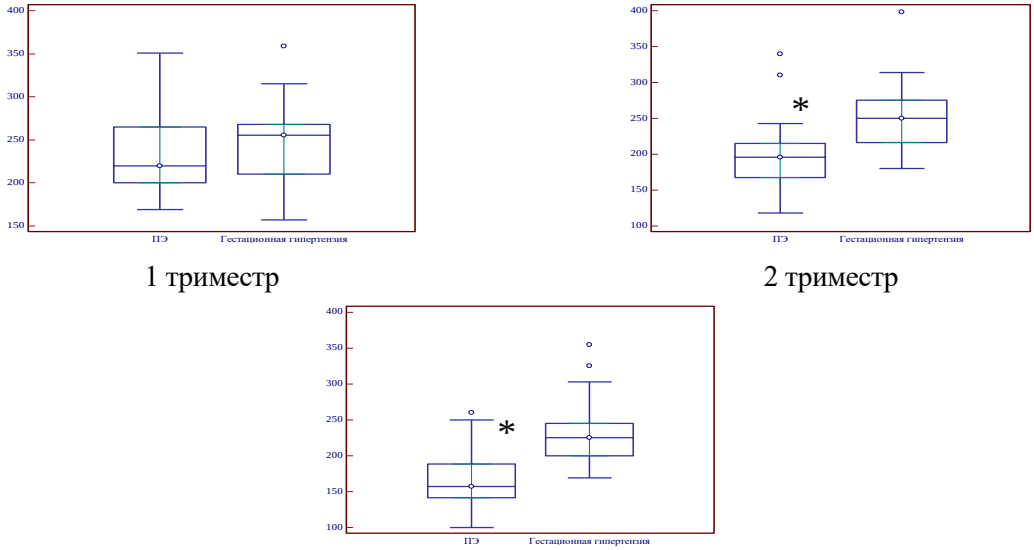


Рисунок 2 – Доли пациенток со значениями ИР в маточных артериях из интерквартильных промежутков при гипертензивных расстройствах

Примечание: * – статистически значимое различие по сравнению с беременными с гестационной гипертензией (ГГ) в диапазоне значений выше 75 квартиля (χ^2=4,1, p=0,044)

У значимого большинства женщин (70%; 47–88) с тяжелой ПЭ и значениях PlGF ниже порогового во втором триместре диагностированы высокие ИР в маточной артерии на стороне плацентации по сравнению с 3 (30%; 7–65) пациентками с тяжелой ПЭ и концентрации PlGF выше 20,1 пг/мл (χ^2=4,5, p=0,03). При уровне PlGF в сыворотке в первом триместре менее 20,1 пг/мл возрастают шансы появления нарушений кровотока в маточных артериях на стороне плацентации, выявленных по доплерометрии во втором триместре (β=-1,09; OR=6,8, 95%CI 1,4–33,3, p=0,02).

На протяжении беременности у женщин с ПЭ отмечены более низкие уровни тромбоцитов в периферической крови. Медиана и интерквартельный размах количества тромбоцитов в периферической крови у беременных основной группы и группы сравнения по триместрам представлены на рисунке 3. Установлено, что у пациенток с ПЭ прогрессивно снижался уровень тромбоцитов к третьему триместру по сравнению с первым (T=10,5, p=0,0001) и со вторым (T=80, p=0,0002) триместрами. В случае гестационной гипертензии такой закономерности выявлено не было (p>0,05).



1 триместр

2 триместр

3 триместр

Рисунок 3 – Количественное содержание тромбоцитов у беременных исследуемых групп по триместрам, Me (25; 75)x10^9/л

Примечание: * – более низкий уровень тромбоцитов у пациенток с ПЭ во втором (U=165; p=0,0001) и третьем триместрах (U=129,5; p=0,0001) по сравнению с гестационной гипертензией

На основании диагностированного порогового уровня PlGF, которое свидетельствовало о нарушенной инвазии трофобласта, исследуемые группы были разбиты на две подгруппы: 1 подгруппа со значением PlGF до критерия отсечения, 2 подгруппа – с концентрации PlGF, равной или превышающей указанное значение. Между подгруппами проведено сравнение количества тромбоцитов на протяжении беременности. Выявлено значимо более низкое количество тромбоцитов в периферической крови при наличии маркеров неполноценной инвазии трофобласта, что может указывать на прогрессирующую тромбоцитопению потребления. Содержание тромбоцитов во втором и третьем триместрах беременности в зависимости от уровня PlGF представлено в таблице 2.

Таблица 2 – Уровень тромбоцитов во втором и третьем триместрах беременности у женщин в зависимости от концентрации PlGF в 1 триместре беременности, Me (25; 75)×10^9/л

Триместр беременности	ПЭ		Гестационная гипертензия	
	1 подгруппа (N=23)	2 подгруппа (N=10)	1 подгруппа (N=7)	2 подгруппа (N=23)
Второй	191 (165; 220)*	200 (180; 210)	220 (200; 250)	260 (218; 280)
Третий	149 (133; 150)*	203 (162; 227)	230 (200; 280)	220 (197; 239)

Примечание: *– статистически значимо ниже по сравнению с 2-й подгруппой ПЭ (p=0,01 для второго триместра и p=0,0001 для третьего триместра) и 1-й подгруппой гестационной гипертензии (p=0,005 для второго триместра и p<0,0001 для третьего триместра) с поправкой Бонферрони (значимо при p<0,013).

По показателям коагулограммы, выполненной при постановке на диспансерный учет, в первом триместре различий между пациентками исследуемых групп не выявлено. В третьем триместре у беременных с ПЭ отмечено более низкое значение фибриногена 4,3 (3,9; 4,8) г/л по сравнению с 5,0 (4,6; 5,4) г/л у женщин с гестационной гипертензией (U=312; p=0,002). Аналогичные изменения отмечены для ПТИ в основной группе 1,01 (0,95; 1,05) против 1,06 (0,99; 1,07) у пациенток группы сравнения (U=214; p=0,036).

Среди пациенток основной группы ранняя ПЭ диагностирована у 10 (30%; 16–49) беременных, у 23 (70%; 51–84) женщин первые проявления ПЭ отмечены после 34 недели беременности.

Для беременных с ранней ПЭ отмечено значительно более низкое содержание тромбоцитов в третьем триместре 141 (135; 150)х10^9/л по сравнению с 160 (149; 209) х10^9/л при поздней ПЭ (U=58; p=0,01).

У пациенток с ранней ПЭ в третьем триместре беременности установлено укорочение АЧТВ 24,7 (24,1; 25,3) секунд по сравнению с 28,0 (26,9; 29,8) секунд у женщин с началом проявлений после 34 недели (U=21, p=0,0002). При ранней ПЭ отмечен более низкий уровень фибриногена 3,9 (3,3; 4,2) г/л против 4,6 (4,2; 5,0) г/л с поздней формой ПЭ (U=37, p=0,002).

По течению беременности (угроза прерывания беременности, гестационный пиелонефрит, гестационный сахарный диабет), за исключением плацентарной недостаточности, пациентки исследуемых групп значимо не различались. Задержка роста плода (ЗРП) встречалась в 12 раз чаще в основной группе в 10 (30%; 16–49)

случаях против 1 (3%; 0–17) при гестационной гипертензии (OR=12,6, 95%CI 1,5–105,8, p=0,01).

По результатам биохимического скрининга 14 (42%; 26–61) беременных основной группы и 1 (3%; 0–17) женщина группы сравнения были отнесены в группу высокого риска по развитию ПЭ. С профилактической целью им была назначена ацетилсалициловая кислота в суточной дозировке 75 мг.

Для анализа эффективности дозы ацетилсалициловой кислоты 75 мг в отношении профилактики ПЭ на основании разработанного нами алгоритма были выделены пациентки, принимавшие ацетилсалициловую кислоту и не принимавшие данное лекарственное средство, на группу с высоким риском ПЭ и развившейся в последующем тяжелой ПЭ и беременных с высоким нереализованным риском ПЭ. Доза ацетилсалициловой кислоты 75 мг не влияла на предупреждение ПЭ у принимавших данное лекарственное средство пациенток с лабораторно-инструментальными маркерами высокого риска развития ПЭ (β=-1,8, OR=7,8, 95%CI 0,8–75,6, p=0,08).

На основании результатов ретроспективного этапа мы разработали алгоритм лечебно-диагностических мероприятий исходя из результатов биохимического скрининга и доплерометрического исследования маточного кровотока в первом и втором триместре (рисунок 4).

Рисунок 4 – Лечебно-диагностический алгоритм наблюдения за беременными для профилактики ПЭ

На проспективном этапе исследования основным критерием определен уровень PlGF менее 20,1 пг/мл, так как этот показатель обладал высокой специфичностью по сравнению с уровнем PAPP-A. У беременных с концентрацией PlGF больше точки отсечения в меньшем проценте случаев диагностировали ПЭ или в более поздние сроки после 34 недель.

В проспективной группе у 29 (69%; N=42) беременных с повышенным ИР во втором триместре были выявлены прогностически неблагоприятные критерии

развития ПЭ в первом триместре: уровень PlGF менее 20,1 пг/мл и значение ПИ в маточных артериях более 1,85. Эти пациенткам рекомендован прием ацетилсалициловой кислоты в дозировке 150 мг ежедневно однократно. У остальных женщин (13; 31%; N=42) с повышенным ИР концентрация PlGF была значительно выше порогового прогностического уровня (размах составил от 27,3 пг/мл до 48,1 пг/мл), у половины ПИ в маточных артериях в первом триместре был более 1,85. Данным беременным проводили динамический контроль, случаев ЗРП выявлено не было, все пациентки были родоразрешены в сроке доношенной беременности.

На момент включения исследования медиана и интерквартильный размах уровня тромбоцитов были значимо меньше у пациенток с высоким риском ПЭ и составили 200 (174; 210)×10^9/л по сравнению с 250 (220; 290)×10^9/л у беременных с изолированным повышенным ИР в маточных артериях (U=4, p<0,0001).

Основой проверки эффективности разработанного нами алгоритма стали пациентки с высоким риском ПЭ (N=29). Проведен сравнительный анализ показателей тромбоцитов и фибриногена, а также частоты развития ЗРП с женщинами с тяжелой ПЭ (N=33) из ретроспективного этапа исследования, а также анализ эффективности дозы ацетилсалициловой кислоты 150 мг по сравнению с дозой 75 мг и отсутствием приема.

Уровень тромбоцитов в периферической крови был сопоставим между группами в первом триместре и на момент включения (по срокам второй триместр) в исследование (таблица 3).

Таблица 3 – Динамические изменения тромбоцитов в периферической крови у беременных с высоким риском ПЭ и у пациенток с развившейся тяжелой ПЭ, Me (25; 75)x10^9/л

Триместр беременности	Высокий риск ПЭ (N=29)	Тяжелая ПЭ (N=33)
Первый	220 (200; 265)	230 (200; 280)
Второй	200 (174; 210)	195 (167; 215)
Третий	230 (200; 265)*	150 (139; 184)

Примечание: * статистически значимо выше по сравнению с пациентками с ПЭ (U=60, p<0,0001).

После назначения ацетилсалициловой кислоты в дозе 150 мг в результате динамического наблюдения за уровнем тромбоцитов отмечено прогрессивное увеличение их содержания в периферической крови. Наибольший прирост тромбоцитов выявлен после назначения ацетилсалициловой кислоты по сравнению со значениями на момент включения в исследование (T=4,4, p<0,0001). В дальнейшем уровень тромбоцитов прирастал с 220 (210; 230)x10^9/л через две недели от назначения лекарственного средства до 230 (220; 285)x10^9/л в сроке доношенной беременности перед родоразрешением (T=3,7, p=0,0002).

Содержание фибриногена у беременных проспективной части с высоким риском ПЭ при включении в исследование был сопоставим со значениями данного белка у женщин с ПЭ в третьем триместре: 3,9 (3,5; 4,4) г/л в проспективной группе против 4,3 (3,9; 4,8) г/л у пациенток с ПЭ. У значимо большей части женщин проспективного этапа (n=19; 66%; 46-82) уровень фибриногена был менее 4 г/л (χ^2=4,4, p=0,03).

После назначения ацетилсалициловой кислоты в дозе 150 мг контроль уровня фибриногена проведен через четыре недели, выявлено увеличение содержания фибриногена с 3,9 (3,5; 4,4) г/л до 4,3 (4,1; 4,5) г/л (T=4,7, p<0,0001), а перед родоразрешением содержание основного компонента свертывающей системы крови возросло до 5,0 (4,8; 5,2) г/л (T=4,6, p<0,0001).

После 34 недели у 4 (14%; 4–32) пациенток проспективного этапа с высоким риском ПЭ появилось изолированное повышение артериального давления выше 140/90 мм рт. ст, выставлен диагноз «гестационная гипертензия без значительной протеинурии», назначено лечение, данный факт не повлиял на срок родоразрешения. Отличельной особенностью данных беременных были самые низкие сывороточные уровни PlGF (менее 10 пг/мл) из всех пациенток проспективного этапа, кроме того, именно у этих на протяжении всего периода наблюдения наблюдался минимальный прирост тромбоцитов или его отсутствие. Эти 4 случая расценены при последующем анализе в контексте «неудач» предложенного нами метода профилактики.

При динамическом ультразвуковом исследовании выявлены повышенные значения ИР в маточных артериях при отсутствии патологических изменений в артерии пуповины и средней мозговой артерии у плода, отмечен рост фетометрических показателей у всех беременных проспективной части. Случаев ЗРП не выявлено (ТКФ, p=0,001).

После окончания беременности у пациенток проспективного этапа срочными родами проведен анализ эффективности дозы ацетилсалициловой кислоты дозы 150 мг в отношении профилактики ПЭ, как с дозой 75 мг, так и с отсутствием приема лекарственного средства женщинами, включенных в ретроспективный этап. Доза ацетилсалициловой кислоты 150 мг эффективна для профилактики ПЭ по сравнению с дозой 75 мг (β=2,64, OR=0,011, 95%CI 0,001–0,112, p<0,0001) и с отсутствием приема ацетилсалициловой кислоты при высоком риске ПЭ (β=0,4, OR=0,11, 95%CI 0,02–0,47, p=0,003).

Выводы. Основными предикторами в первом триместре, по нашему мнению, основанному на полученных результатах, являются пороговые уровни PlGF менее 20,1 пг/мл (p=0,04) и PAPP-A менее 2665,1 мМЕ/л (p=0,0001), значение ПИ в маточных артериях более 1,85 (p=0,0001). Более значимым биохимическим маркером является абсолютное значение PlGF, так как этот показатель обладает большей специфичностью (97,1%), а при значениях менее порогового вероятность развития тяжелой ПЭ возрастает в 4 раза (p=0,007).

Неблагоприятными критериями прогноза второго триместра являются значения ИР в маточных артериях выше 70 перцентиля гестационной нормы (p=0,044), а также прогрессирующее снижение тромбоцитов, начиная со второго триместра беременности (p=0,0001). При наличии маркеров неполноценной инвазии трофобласта (p<0,013) и развитии ранней ПЭ (p=0,01) выявлены более низкие уровни тромбоцитов.

На основании вышеизложенного разработан лечебно-диагностический алгоритм предупреждения ПЭ и обоснована его эффективность. Назначение беременным ацетилсалициловой кислоты в дозе 150 мг значимо снижает вероятность развития ПЭ по сравнению с дозой 75 мг (p<0,0001). Объективным критерием эффективности проводимой профилактики является прирост уровня тромбоцитов в периферической крови (p<0,0001) и фибриногена (p<0,0001), а также отсутствие изменений доплерометрических индексов в артерии пуповины и средней мозговой артерии плода и ЗРП (p=0,001) при сохранении повышенного ИР в маточных артериях.

Таким образом, необходим пересмотр анамнестических факторов риска в пользу объективных лабораторно-инструментальных критериев риска ПЭ. При высоком риске ПЭ необходимо назначение пациентке ацетилсалициловой кислоты 150 мг до 36 недель беременности. Также предложенный нами алгоритм позволяет проводить динамическую оценку риска и эффективности проводимой профилактики на основе уровня тромбоцитов и фибриногена, а также состояния плода.

Литература

1. Classification of stillbirth by relevant condition at death (ReCoDe): population based cohort study / J. Gardosi [et al.] // BMJ. – 2005. – Vol. 331. – P. 1113–1117.

2. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review / K.S. Khan [et al.] // Lancet. – 2006. – Vol. 367. – P. 1066–1074.

3. Sircar, M. Pathogenesis of preeclampsia / M. Sircar, R. Thadhani, S.A. Karumanchi // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. – 2015. – Vol. 24 (2). – P. 131–138.

4. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy / L.A. Magee [et al.] // Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health. – 2014. – Vol. 4. – P. 105–145.

5. Dose of aspirin o prevent preterm preeclampsia in women with moderate or high-risk factors: A systematic review and meta-analysis / R. van Doorn [et al.] // PLOS ONE. – 2021. – Vol. 16 (3). – e0247782.

6. Анализ эффективности аспирина для профилактики преэклампсии и альтернативные методы профилактики / Е.В. Кудрявцева [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20. – №1. – С. 70–75.

THE ALGORITHM FOR PREVENTION OF PREECLAMPSIA AND ITS EFFECTIVENESS

Nedoseikina M.S.[1], Holubova D.A.[2]

[1] Gomel State Medical University, Gomel, Belarus
[2] The 23th city's policlinic, Minsk, Belarus

The aim of this study is the development of the prevention's algorithm for preeclampsia, which was based on objective criteria, with efficiency mark. The main criteria of preeclampsia's risk are placental growth factor and pulsation's index in uterine artery. Aspirin in dose 150 mg is effective for prevention of preeclampsia with control of the platelets' and fibrinogen's increase and the observation of fetal condition.

Keywords: preeclampsia, prevention, aspirin, platelets.

Поступила 11.10.2022

УДК 616.61/.62-008.6-055.2

ОЦЕНКА СИМПТОМОВ ДИСФУНКЦИИ НИЖНИХ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ У ЖЕНЩИН: ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ КОМПЛЕКСНОГО УРОДИНАМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Прибушеня И.И.мл.[1], Ниткин Д.М.[2]

[1] Государственное учреждение
«Республиканский Клинический Медицинский Центр» УД Президента РБ
[2] Государственное учреждение образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Нарушение мочеиспускания является частой жалобой на приеме акушера-гинеколога. Необходимо проводить дифференциальную диагностику между истинной дисфункцией нижних мочевых путей (ДНМП) и транзиторными состояниями связанными с гинекологическими и акушерскими причинами.

Материалы и методы: Группу исследования составили 70 женщин, средний возраст которых оказался 48±15,7 лет. Женщины репродуктивного возраста (18–49 лет) составили 56% (n=39). Критерием исключения были травматические повреждения спинного мозга. Всем пациенткам выполнялось комплексное уродинамическое исследование (КУДИ).

Результаты: Патология мочеиспускания не установлена у 6 (8,7%) человек. Наиболее частыми видами ДНМП были гипоконтрактильность мочевого пузыря 27 (38,5%) и гиперактивный мочевой пузырь – 17 (24,2%, p>0,05). Атония мочевого пузыря установлена у 14,3% (10/70) пациенток. Средний возраст составил 42±10,8 лет. Наиболее частой жалобой у женщин было затрудненное мочеиспускание 43% (30), учащенное мочеиспускание у 21 (30%) пациенток. Неудержание мочи – 20% (14). Сморщивание мочевого пузыря установлено у 5 (7,1%) женщин. Во всех пяти случаях в анамнезе были инсталяции в мочевой пузырь. Разработан алгоритм обследования женщин с ДНМП.

Заключение: применение КУДИ позволило установить нозологическую форму ДНМП у 91,4% женщин.

Ключевые слова: дисфункция нижних мочевых путей, гиперактивный мочевой пузырь, гипоконтрактильность мочевого пузыря, комплексное уродинамическое исследование (КУДИ).

Введение. Анатомические, физиологические и функциональные нарушения могут приводить к дисфункции нижних мочевых путей (ДНМП). По мнению International Continence Society (ICS), при проведении исследований и оценке данных очень важным фактором является стандартизация дефиниций, симптомов, признаков, уродинамических исследований и состояний ассоциированных с ДНМП. Унифицированная стандартизованная терминология медицинских работников, включающая урологов, нефрологов, неврологов, является залогом успеха в диагностике и лечении ДНМП. Не менее важным стал единый подход работы урологов и гинекологов как при подготовке к проведению КУДИ, так и при интерпретации и оценке его результатов. ICS был создан документ, рекомендующий применение

определенных дефиниций для работы урологов, уро-гинекологов, нейро-урологов и иных врачей-специалистов. Определения никтурии, малоактивного мочевого пузыря, опущения (пролапса) органов малого таза также даются в контексте основной уродинамической терминологии.

На сегодняшний день в Республике Беларусь отсутствуют эпидемиологические данные по нейрогенным расстройствам мочеиспускания у пациентов, отсутствует единый дифференцированный подход к лечению пациентов с нервно-мышечной дисфункцией мочевого пузыря, отсутствует система определения показаний и выбора метода лечения, система оценки качества помощи в послеоперационном периоде.

В основе нормального функционирования нижних мочевых путей (НМП) лежит возможность легко накапливать мочу в мочевом пузыре и последующая ее эвакуация при возникновении позыва. Взаимоотношение между накоплением и мочеиспусканием, их гармоничное чередование называется мочеиспускательным циклом (рисунок 1).

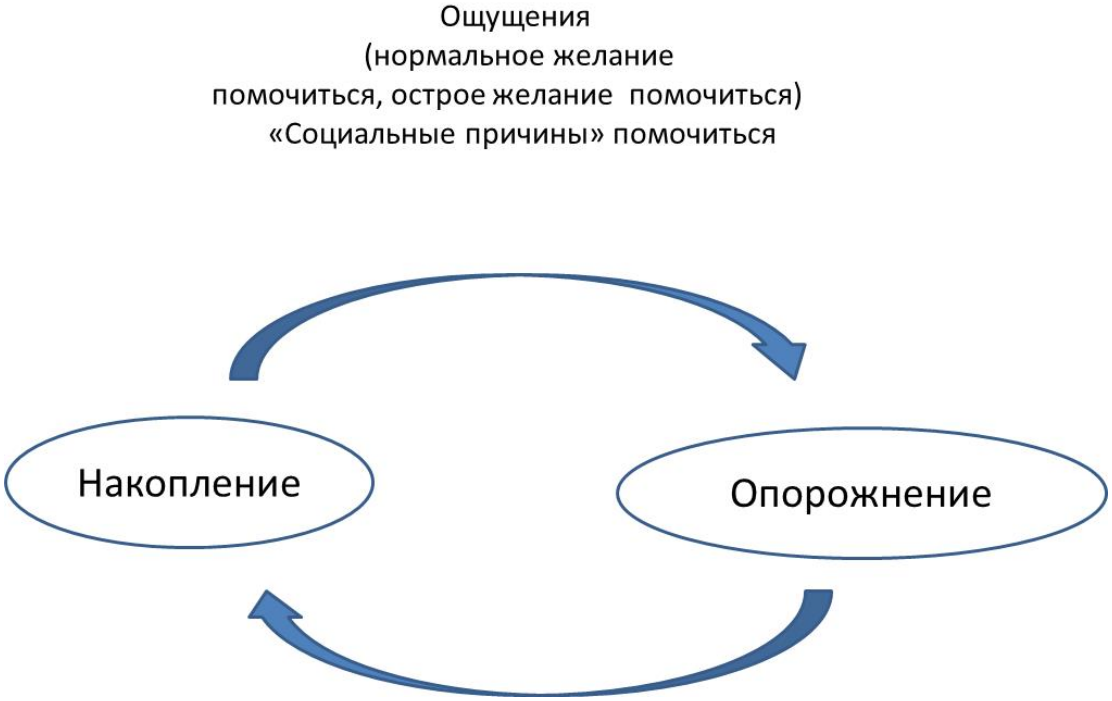


Рисунок 1 – Мочеиспускательный цикл [1]

К «социальным причинам» для активации цикла мочеиспускания можно отнести необходимость помочиться перед сном, при выходе из дома, если посещение туалеты в определенный период будет затруднительным или невозможным. При «социальных причинах» помочиться, цикл запускается без нормального желания помочиться.

Все симптомы НМП делятся на связанные с этапом накопления и этапом опорожнения.

Этап накопления.

Увеличение частоты мочеиспускания в течение дня. Поскольку нет определения нормальной частоты мочеиспускания, которое можно было бы определить как границу между нормой и симптомом ДНМП, трактовка данной жалобы пациента является весьма субъективной.

Ноктурия определяется как необходимость проснуться ночью для того, чтобы помочиться. Если пациент ежедневно однократно встает среди ночи для

мочеиспускания, даже если это не влияет на качество жизни, необходимо в медицинской документации зафиксировать ноктурию.

При определении симптома ноктурии следует понимать, что имеет значение не время суток – ночь или день – а время, когда пациент спит. И если, исходя из образа жизни или профессионального или семейного уклада, основной сон пациента приходится на дневное время и он вынужден вставать для мочеиспускания, это следует определять как ноктурию.

Кроме того, для определения симптома ноктурии следует определиться, является ли факт мочеиспускания во время сна симптомом ДНМП или же это физиологическое следствие избыточного приема жидкости, соленой пищи или патологическое следствие системного заболевания, например хронического заболевания почек.

Ургентность – это жалоба на непреодолимое желание срочно помочиться и невозможность отсрочить мочеиспускание.

Недержание мочи определяется как жалоба на любое непроизвольное подтекание мочи. Недержание мочи можно разделить на группы в зависимости от обстоятельств, когда обычно происходит подтекание: ургентное недержание мочи выявляется при жалобе на непроизвольное подтекание мочи во время или сразу после острого, повелительного (императивного) позыва помочиться; стрессовое недержание мочи выставляется при подтекании мочи при усилии, напряжении, чихании или кашле; смешанное недержание мочи фиксируется при жалобах на подтекание мочи при сочетании ургентного и стрессового недержания.

Этап опорожнения мочевого пузыря.

Все симптомы этого этапа делятся на симптомы мочеиспускания и симптомы, возникающие после опорожнения мочевого пузыря.

Симптомы мочеиспускания.

Термин «нерешительность» (hesitancy) используется в тех случаях, когда пациент описывает трудности в начале мочеиспускания после инициации процесса, когда пациент уже готов к опорожнению мочевого пузыря.

Медленное опорожнение определяется в тех случаях, когда пациент говорит, что струя мочи слабая, обычно сравнивая напор струи со своим опытом прежде или же в сравнении с другими людьми.

Прерывистость описывается при жалобах пациента на остановку и возобновление мочеиспускания однократно или повторно в рамках одного мочеиспускательного цикла.

Кроме того, пациенты могут жаловаться на расщепление или распыление струи при мочеиспускании. Среди прочих симптомов встречается жалобы на необходимость натуживания, использование мышечного усилия для инициации мочеиспускания или же для его улучшения.

Симптомы, возникающие после опорожнения мочевого пузыря.

Ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря после завершения цикла мочеиспускания

Постмиктурическое капельное выделение мочи описывается как непроизвольное подкапывание мочи сразу после завершения мочеиспускания.

Следует отметить, что все выше перечисленные симптомы могут разниться по частоте и интенсивности своих проявлений в разные дни. При сборе анамнеза у таких пациентов необходимо фиксировать информацию о вариабельности симптомов, уточнять у пациента, при каких обстоятельствах происходят изменения симптомов как

в сторону усиления, так и в сторону облегчения для того, чтобы создать реальную картину ДНМП. Кроме того, степень выраженности симптомов нижних мочевых путей (НМП) не всегда коррелирует с качеством жизни и тем беспокойством, которое испытывает пациент. Для принятия решения по объему обследования и лечения необходимо это также учитывать.

До проведения инвазивного уродинамического исследования на первом этапе необходимо реально оценить жалобы пациента, определить имеющиеся симптомы НМП и выставить эмпирический диагноз на основании полученных клинических данных в сочетании с результатами базовых лабораторных исследований.

Помимо дефиниции понятия симптомы НМП следует рассмотреть некоторые симптомокомплексы объединенные в синдромы.

Одним из таких синдромов является синдром гиперактивного мочевого пузыря (СГАМП). СГАМП характеризуется «ургентным мочеиспусканием» с наличием или отсутствием ургентного недержания мочи в сочетании с увеличением частоты мочеиспускания в течение дня и никтурией при отсутствие инфекции мочевыводящих путей или иного очевидного патологического процесса.

Синдром неактивного мочевого пузыря (СНАМП) характеризуется медленным опорожнением в сочетании с затрудненным началом мочеиспускания, может сочетаться с наличием или отсутствием ощущения неполного опорожнения мочевого пузыря; иногда присутствуют симптомы этапа накопления.

Если рассматривать синдромы, то следует отметить, что СГАМП относится к этапу накопления мочеиспускательного цикла, а СНАМП к этапу опорожнения. Существуют пациенты, у которых присутствуют оба синдрома ДНМП.

Оценка дневника мочеиспускания является важным этапом при анализе жалоб пациента и подготовке к возможному инвазивному исследованию. Полиурия – это продукция более 2,8 литров мочи в сутки у взрослого индивидуума. Ноктурическая полиурия выставляется, если смещается пропорция выделенной мочи на ночной период. При выявлении полиурии или ночной полиурии при увеличении потребления жидкости, что указано в дневнике мочеиспускания речь может идти о каком-либо ином системном заболевании, а не о ДНМП. При наличии в дневнике несоответствия между объемом потребляемой жидкости и объемом мочи в разные дни можно предполагать недобросовестность заполнения дневника или же необходимо оценить пищевое поведение пациента в указанные дни (рисунок 2).

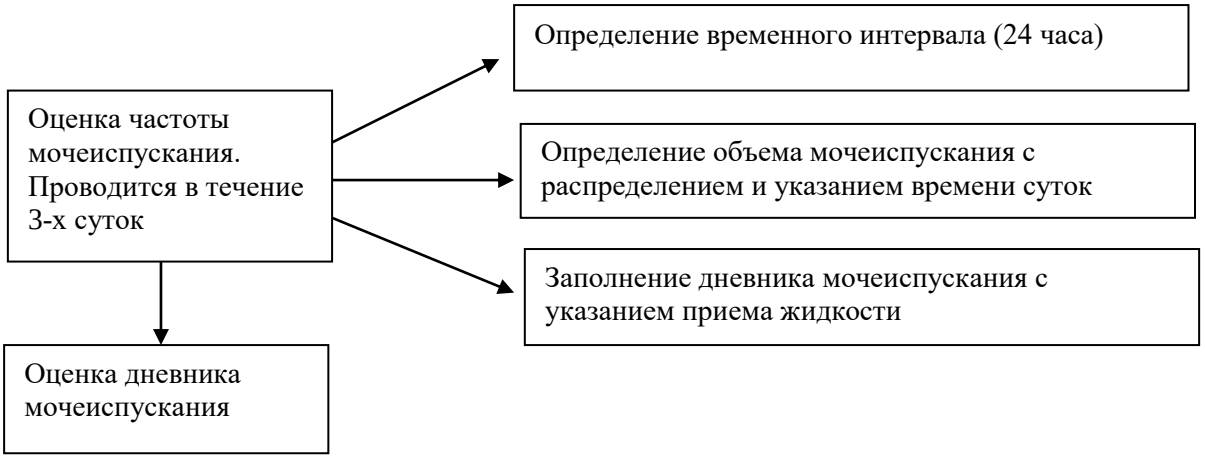


Рисунок 2 – Схема оценки мочеиспускания

Цель исследования: оценить структуру ДНМП путей у женщин по результатам КУДИ и разработать алгоритм диагностики у женщин, включающий показания для проведения КУДИ.

Материалы и методы исследования. Группу исследования составили 70 женщин, средний возраст которых оказался 48±15,7 лет. Женщины репродуктивного возраста (18–49 лет) составили 56% (n=39). Таким образом, в структуре женщин с жалобами на патологию нижних мочевых путей превалируют женщины репродуктивного возраста. Критерием исключения из группы исследования были перенесенные травматические повреждения спинного мозга.

Исследование функции мочеиспускания выполнялось в период с 2018 по август 2022 в Государственном учреждении «Республиканский Клинический Медицинский Центр» УД Президента РБ. Этапы исследования включали: оценка анамнеза и жалоб пациента, анализ дневника мочеиспускания, лабораторную диагностику, уролфоуметрию, УЗИ органов малого таза с оценкой остаточной мочи, цистометрию. В зависимости от жалоб и анамнеза применялся персонализированный алгоритм обследования.

Ультразвуковое исследование выполнялось на аппарате General Electric ViVid 90 с использованием трансабдоминального датчика 4–7 Mhz. Урофлоуметрия и цистометрия выполнялись с использованием оборудования Laborie. Цистоскопия проводилась на оборудовании Wolf. Статистическая обработка данных проводилась с применением программы Excel и Статистика 10.0.

Результаты исследования и обсуждение. Распределение по различным возрастным группам представлено на рисунке 3.

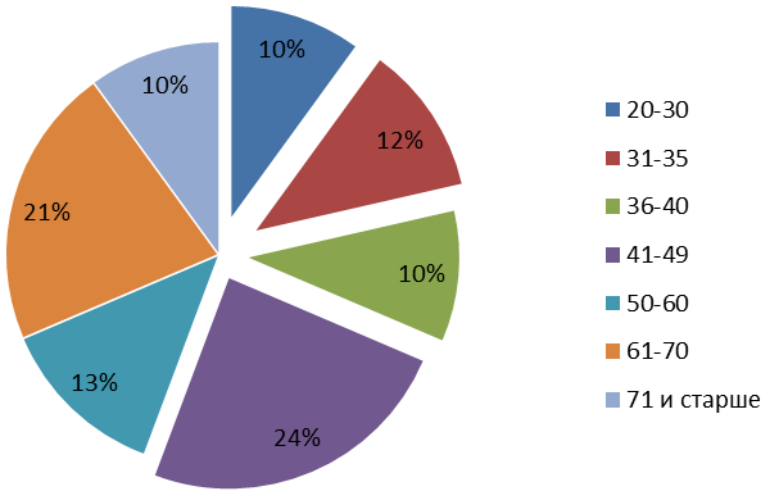


Рисунок 3 – Возрастная структура женщин с ДНМП

Как видно по рисунку 3, группы женщин наиболее активного репродуктивного возраста 20–35 лет значительна и составляет 22%.

Мы провели анализ первичных данных, полученных из анкеты-опросника. Жалобы оказались очень гетерогенны, и мы их классифицировали по группам. Наиболее частой жалобой у женщин было затрудненное мочеиспускание 43% (30), учащенное мочеиспускание у 21 (30%) пациенток. Недержание мочи – 20% (14) (рисунок 4).

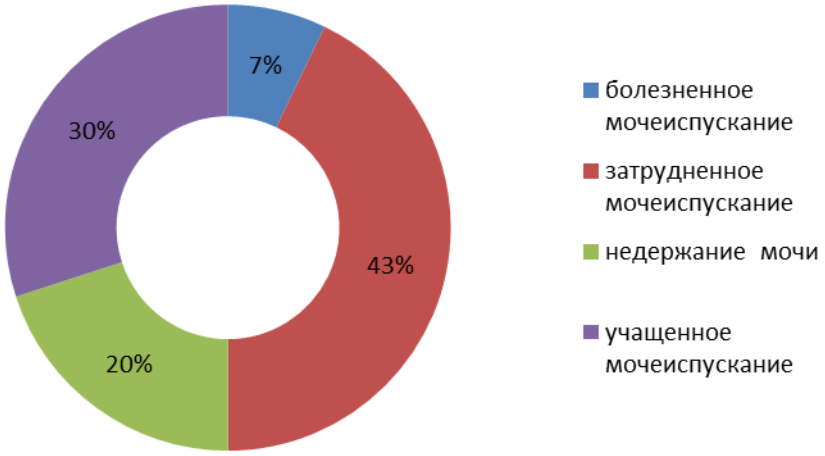


Рисунок 4 – Структура жалоб женщин с ДНМП

Мы оценили структуру нозологических форм нарушения мочеиспускания при ДНМП по результатам цистометрии, которая представлена на рисунке 5.

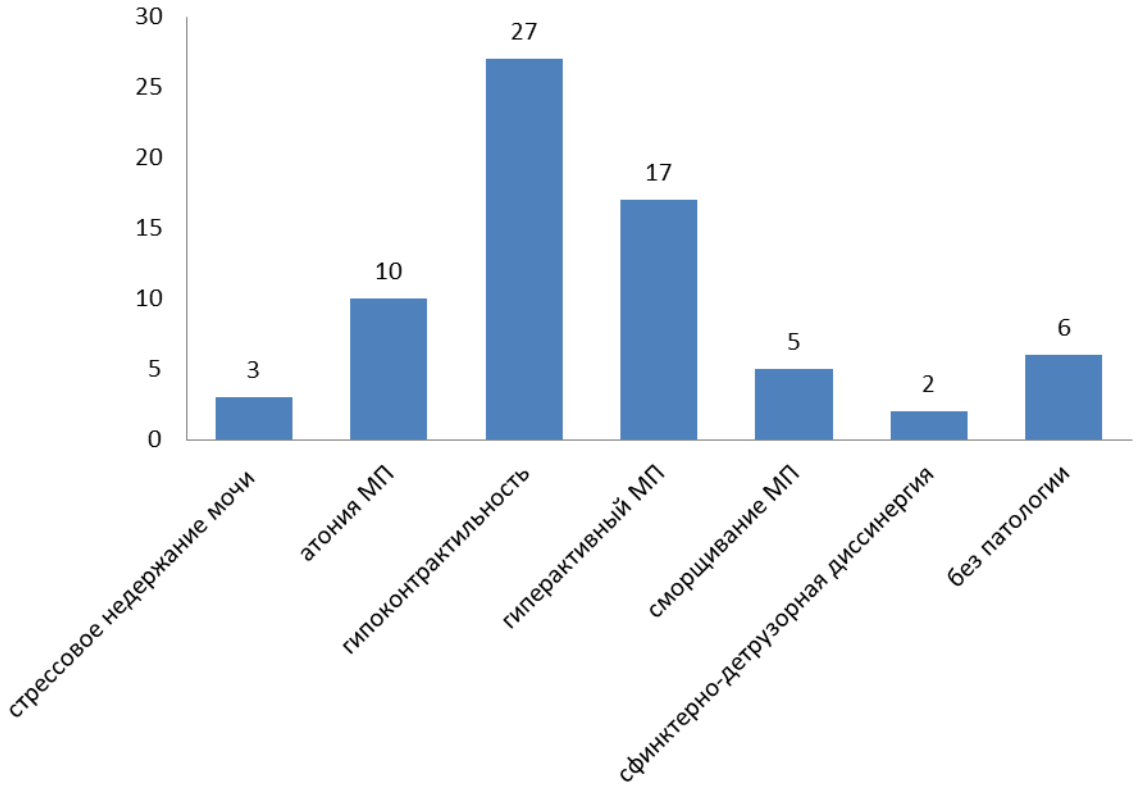


Рисунок 5 – Структура нарушения мочеиспускания у женщин по данным КУДИ

Патология мочеиспускания не установлена у 6 (8,7%) человек. Наиболее частыми видами ДНМП были гипоконтрактильность мочевого пузыря 27 (38,5%) и гиперактивный мочевой пузырь – 17 (24,2%, p>0,05).

Атония мочевого пузыря установлена у 14,3% (10/70) пациенток. Средний возраст составил 42±10,8 лет. Основной жалобой было отсутствие позыва к мочеиспусканию 57,1% (6/10). При наличии данной жалобы в 3 случаях женщины связали осложнение

с родами (переполнение мочевого пузыря в родах), в одном наблюдении с перенесенной гинекологической операцией (не стоял катетер, и не смогла помочиться после операции), в одном – ятрогенное переполнения мочевого пузыря до 4 литров. Кроме того, причиной атонии стали рецидивирующие циститы (2), оперированная межпозвоночная грыжа (2), острая задержка мочи (1).

Обращает на себя внимание установленный в результате КУДИ диагноз – сморщивание мочевого пузыря у 5 (7,1%) женщин. Во всех пяти случаях в анамнезе были инсталяции в мочевой пузырь.

Таким образом, ДНМП подтверждена у 91,4% обратившихся женщин и установлена нозологическая форма нарушения. В нашем исследовании пациентки репродуктивного возраста составили 56%. Для данной группы пациенток исключительно важна социальная адаптация, которая серьезно ограничивается при патологии нижних мочевых путей. Так, Сивков А.В. с соавт. (2016) обследовал пациенток молодого возраста 38 (25–51) лет с целью оценки уродинамики и диагностики сексуальной функции при диагнозе гиперактивный мочевой пузырь на фоне лечения диспортом (ботулотоксином). Авторами установлено, что нейрогенная дисфункция мочевого пузыря, независимо от тяжести течения заболевания, сопряжена со значительным ухудшением качества жизни как у мужчин, так и у женщин, в том числе со значительным ухудшением сексуальной функции. Наихудшие показатели в сексуальной сфере установлены у пациенток с гиперактивным мочевым пузырем по императивному типу. Однако у женщин на фоне применения ботулотоксина, несмотря на положительную тенденцию как уродинамических показателей, так и показателей сексуальной функции, достоверно значимых различий авторами не получено. Авторы считают, что качество жизни у женщин, несмотря на некоторое улучшение клинической картины на фоне гиперактивного мочевого пузыря, остается ниже, чем у мужчин. Это говорит о том, что своевременная диагностика и качественная коррекция дисфункции мочеиспускания имеет важное значение для женщин молодого возраста, для которых сексуальная активность и возможность к деторождению является необходимым критерием социализации [2].

Частота гиперактивного мочевого пузыря в нашем исследовании составила 24,2%. Согласно данных литературы, частота встречаемости гиперактивного мочевого пузыря составляет 10–15% взрослого населения [3, 4]. Основными симптомами гиперактивного мочевого пузыря являются: ургентное недержание мочи, императивные позывы, учащенное мочеиспускание, перманентное чувство неполного опорожнения мочевого пузыря. С момента применения КУДИ накапливаются новые данные о результатах исследования. Нейрогенная гиперактивность детрузора при цистометрии наполнения имеет большую диагностическую значимость, чем идиопатическая амплитуда и чаще сопровождается ургентным недержанием мочи [5].

ДНМП может манифестировать после проведения оперативного лечения по поводу лейомиомы матки. Установлено, что основными факторами рисками, которые должны учитываться при выборе оперативного доступа, должны включать: данные акушерско-гинекологического анамнеза (рождение крупных плодов, проведение эпизиотомий, родовой травматизм, высокий паритет родов), оперативные вмешательства на яичниках, применение агонистов гонадотропин-рилизинг-гормонов, хронические заболевания дыхательной системы и пищеварительного тракта, сопровождающиеся повышением внутрибрюшного давления, наличием признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани, клинические проявления

несостоятельности тазового дна и функциональных нарушений сфинктерного аппарата мочеиспускательного канала [6].

Нами разработан алгоритм обследования женщин для установления ДНМП (рисунок 6). Он должен включать оценку жалоб при сборе анамнеза, что позволяет до 80% случаев установить тип нарушения мочеиспускания, клиническое обследование, включающее оценку общего и неврологического статуса, качества жизни и отношение к лечению, заполнение дневника мочеиспускания и опросника, осмотр малого таза с оценкой эстрогенного статуса, УЗИ органов малого таза и данные лабораторных исследований. Необходимо применять в клинической практике дневник мочеиспускания, который ведет сам пациент в течение 24 часов. Анализ дневника мочеиспускания может позволить получить первичную информацию о виде дисфункции. При исключении других заболеваний и при невыраженных жалобах недержания мочи, только используя дневник мочеиспускания, можно добиться клинического эффекта, корригируя образ жизни, питьевой режим и применяя физиотерапевтические процедуры, направленные на стимуляцию мышц тазового дна. Уретроцистоскопия выполняется после аналитической оценки всех предварительно полученных данных. Оценку качества жизни рекомендуется проводить с применением разработанных стандартизированных анкет-опросников.

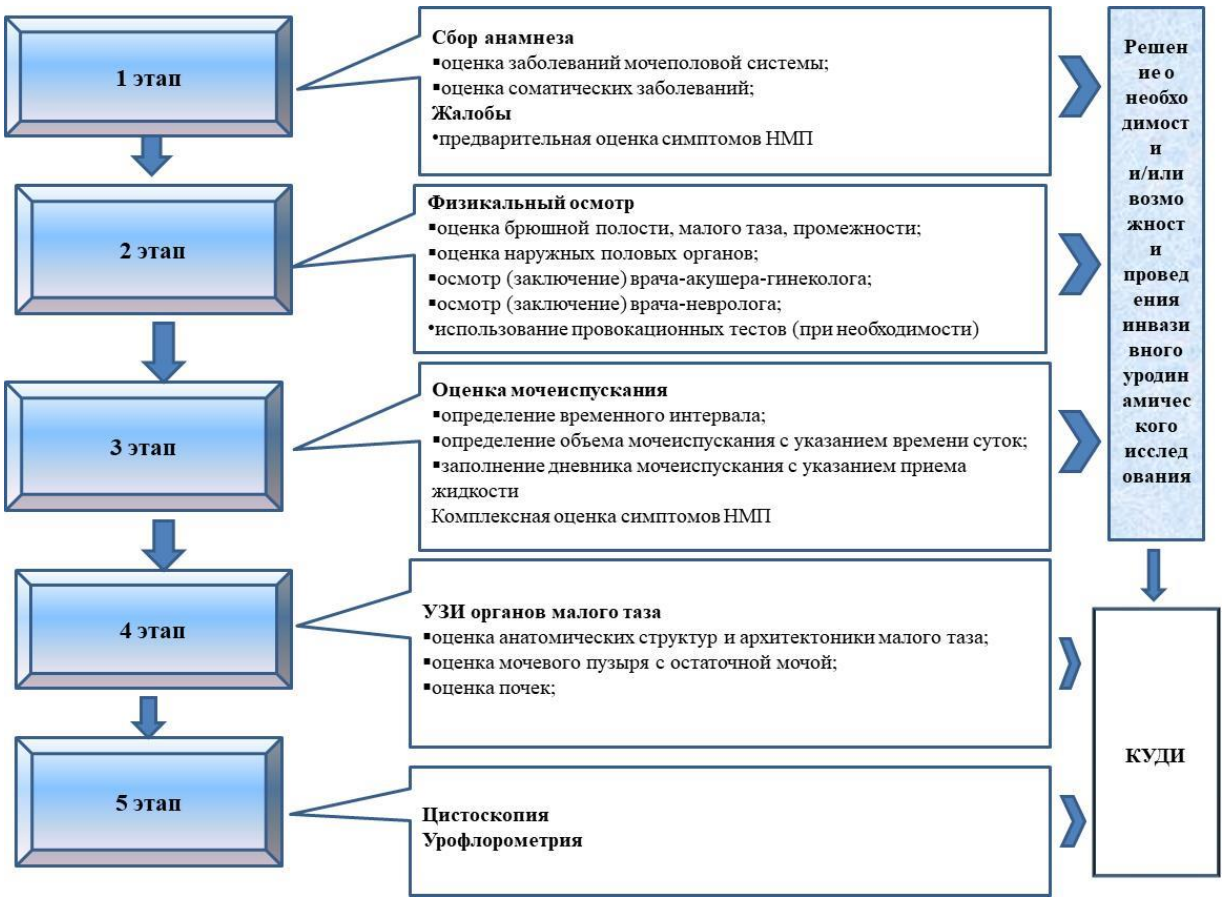


Рисунок 6 – Алгоритм обследования женщин с ДНИП

Заключение. Таким образом, КУДИ позволило установить нозологическую форму нарушения мочеиспускания у женщин в 91,4%. Среди установленных методом КУДИ нарушений мочеиспускания наиболее часто встречался гиперактивный мочевой

пузырь и гиперконтрактильность. В структуре женщин с жалобами на патологию нижних мочевых путей превалируют женщины репродуктивного возраста. Основными жалобами были затрудненное мочеиспускание и учащенное мочеиспускание. КУДИ может быть рекомендовано в комплексе обследования после оценки дневника мочеиспускания, анкеты опросника и тщательного сбора анамнеза. Перенесенные гинекологические операции, рождение крупных детей, осложнения родового процесса могут быть причиной ДНМП, в некоторых случаях даже атонии мочевого пузыря. Инсталяции в мочевой пузырь с целью лечения хронического цистита могут привести к тяжелому ятрогенному нарушению мочеиспускания, в том числе и к сморщиванию мочевого пузыря.

Литература

1. Drake, M.J., Fundamentals of terminology in lower urinary tract function. – Neurourol Urodyn, 2018. – 37(S6): p. S13-S19.

2. Сиваков, А.В. et al., Состояние сексуальной функции у пациентов с нейрогенной гиперактивностью мочевого пузыря до и после лечения ботулиническим токсином типа А // Эксперементальная и клиническая урология. – 2016. – №2. – p. 88–93.

3. Coyne, K.S., et al., The prevalence of lower urinary tract symptoms (LUTS) in the USA, the UK and Sweden: results from the Epidemiology of LUTS (EpiLUTS) study // BJU Int. – 2009. – 104(3): p. 352–60.

4. Аль-Шукри, С.Х., Кузьмин, И.В., Шабудина, Н.О. Клинико-уродинамические параллели при идиопатической гиперактивности мочевого пузыря: результаты 341 наблюдения // Вестник урологии. – 2017. – p. 12–18.

5. Филипова, Е.С., et al., Гиперактивный мочевой пузырь: Уродинамические особенности гиперактивности детрузора в зависимости от причины нарушений мочеиспускания // Урология. – 2021. – 3: p. 39–44.

6. Прощенко, О.М., Урогенітфльні розлади у жінок репродуктивного віку, які перенесли радикальні операції з приводу міоми матки, – оптимізація діагностичного алгоритму // Репродуктивное здоровье женщины. – 2020. – №5. – p. 29–32.

ASSESSMENT OF SYMPTOMS OF LOWER URINARY TRACT DYSFUNCTION IN WOMEN: INDICATIONS FOR A COMPLEX URODYNAMIC STUDY

Pribushenya I.I.[1], Nitkin D.M.[2]

[1] Republic Clinical Medical Center,
[2] Educational institution Belarusian Academy of Postgraduate Education,
Minsk, Belarus

Violation of urination is a common complaint at the appointment of an obstetrician-gynecologist. It is necessary to make a differential diagnosis between true lower urinary tract dysfunction (LUTS) and transient conditions associated with gynecological and obstetric causes.

Materials and methods: The study group consisted of 70 women, whose average age was 48±15.7 years. Women of reproductive age (18–49 years) accounted for 56% (n =39). The exclusion criterion was traumatic spinal cord injury. All patients underwent a complex urodynamic study (CUDS).

Results: Pathology of urination was not established in 6 (8.7%) patients. The most common types of LUTS were bladder hypocontractility 27 (38.5%) and overactive bladder 17 (24.2%, p>0.05). Bladder atony was found in 14.3% (10/70) of patients. The mean age was 42±10.8 years. The most common complaint in women was difficulty urinating in 43%

(30%), frequent urination in 21 (30%) patients. Urinary incontinence -20% (14). Wrinkling of the bladder was found in 5 (7.1%) women. In all five cases, there was a history of installations in the bladder. An algorithm for examining women with LUTD has been developed.

Conclusion: the use of KUDI made it possible to establish the nosological form of LUTS in 91.4% of women.

Keywords: lower urinary tract dysfunction, overactive bladder, bladder hypocontractility, complex urodynamic study (CUDS).

Поступила 18.10.2022

УДК 618.39-06:614.8.026.1

НЕРАЗВИВАЮЩАЯСЯ БЕРЕМЕННОСТЬ: ЭТИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА

Савицкая В.М., Шилова С.Д., Коршикова Р.Л., Акулич Н.С., Солонец К.М.

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

Резюме. Данная статья посвящена проблеме неразвивающейся беременности, что особенно актуально для женщин репродуктивного возраста. В статье рассматриваются причины, приводящие к данной патологии, уделено внимание патоморфологическому исследованию соскоба, методам лечения неразвивающейся беременности. Важная роль отводится прегравидарной подготовке женщин перед планируемой беременностью.

Ключевые слова: неразвивающаяся беременность, гестация, антитела, выкидыш, гиперкоагуляция, прегравидарная подготовка.

Введение. Неразвивающаяся беременность – это внутриутробная гибель эмбриона, которая не сопровождается его самопроизвольным изгнанием из полости матки, с задержкой плодного яйца на неопределенно долгое время. Несмотря на активное изучение этиологических факторов и патогенетических механизмов, частота неразвивающейся беременности остается стабильно высокой и составляет 45–88,6% самопроизвольных выкидышей на ранних сроках [1].

Непосредственно к причинам неразвивающейся беременности сегодня относят пять групп нарушений и состояний:

– Нарушение анатомии половых органов.

– Генетические и хромосомные аномалии эмбриона.

– Патологические состояния эндометрия, характеризующиеся его неполноценностью и неспособностью обеспечить процессы гестации, в том числе в связи с хроническими заболеваниями матери.

– Нарушения свёртывающей системы крови – наследственные тромбофилии и антифосфолипидный синдром (АФС).

– Другие причины (аномальная активность естественных киллеров (NK-клеток); наличие аллоиммунных антител, блокирующие реакции смешанных лимфоцитов; HLA-несовместимость партнёров).

Репродуктивные возможности также снижают хронические заболевания матери – как гинекологические, так и экстрагенитальные:

– Синдром поликистозных яичников.

– Плохо компенсированный сахарный диабет.

– Гиперкоагуляционный синдром (различной этиологии).

– Хронические болезни почек.

– Системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром и другие системные заболевания соединительной ткани.

– Некомпенсированные заболевания щитовидной железы (гипотиреоз).

– Тяжёлая артериальная гипертензия.

– Ещё один фактор риска – нарушения репродуктивного здоровья полового партнёра.

В генезе самопроизвольных абортов определённую роль могут играть также мутагенные и тератогенные факторы, однако дать им количественную оценку затруднительно [1, 4].

В их число включают ряд относительно управляемых факторов, таких как:

– табакокурение;

– алкогольная зависимость;

– кокаиновая зависимость;

– поступление высоких доз кофеина;

– низкий индекс массы тела.

К неуправляемым факторам риска относят:

– поздний репродуктивный возраст беременной и/или её партнёра;

– стрессовые ситуации.

Однако, несмотря на известные факторы риска неразвивающейся беременности, проводимые лечебно-профилактические мероприятия при несостоявшемся выкидыше не всегда оказываются эффективными. Это обуславливает приоритетное значение углубленного исследования причин и факторов риска неразвивающейся беременности у женщин репродуктивного возраста [2, 3, 4].

Цель исследования: Изучить особенности этиологии неразвивающейся беременности по данным современных литературных источников; выявить этиологические факторы развития данной патологии на примере пациенток УЗ «Городской клинический родильный дом № 2» г. Минска.

Материал и методы исследования. Материалом для исследования послужили 32 медицинские карты стационарных пациенток, находившихся на лечении в гинекологическом отделении УЗ «Городской клинический родильный дом № 2» г. Минска в 2021–2022 году, которым был выставлен диагноз «Неразвивающаяся беременность» (код по МКБ-10 О 02.1).

Результаты исследования обработаны статистически с помощью электронных таблиц Excel 2010 (Microsoft).

Результаты исследования и обсуждение. Возраст пациенток составил от 21 до 43 лет (Мо=36 лет, Ме=35,5 лет). Среди обследованных 7 (21,88%) женщин были в возрасте 20–29 лет, 20 (62,5%) – 30–39 лет, 5 (15,62%) – 40–49 лет. Чаще

неразвивающаяся беременность встречалась в срок до 12 недель (78,1%), реже – в срок от 16 до 20 недель (6,25%) (рисунок 1).

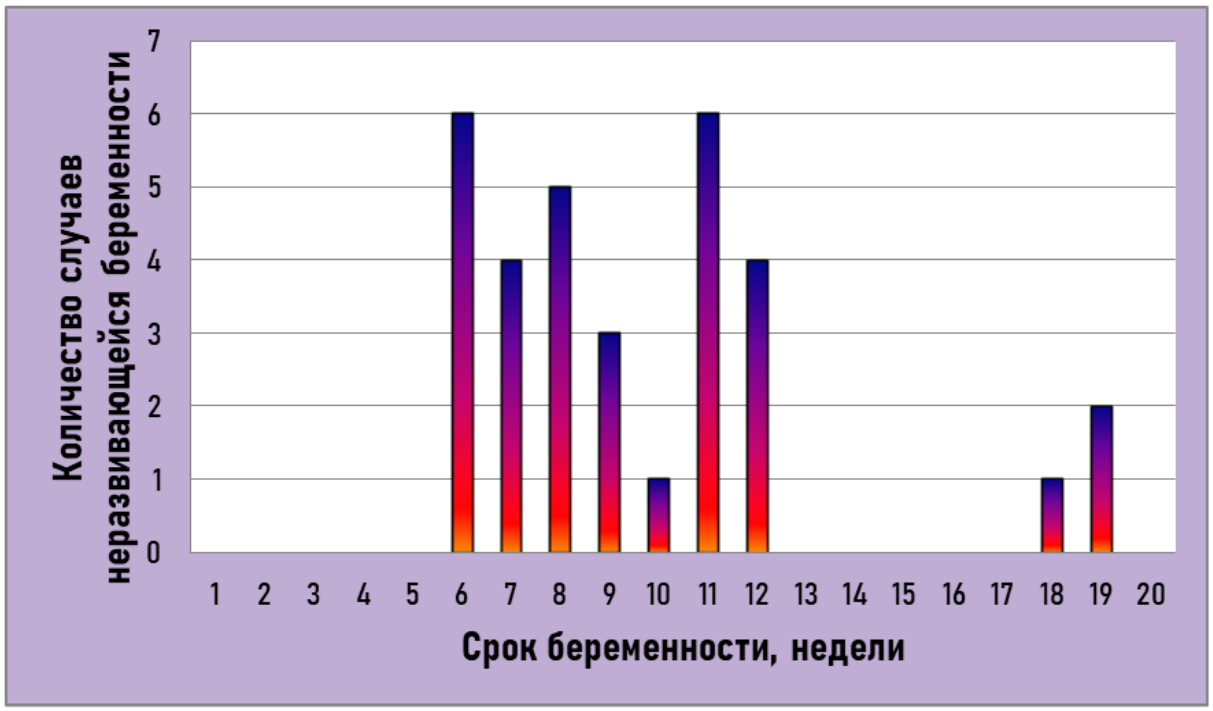


Рисунок 1 – Распределения женщин в зависимости от срока неразвивающейся беременности

Нами также выявлена чёткая связь гибели плодного яйца с сезоном зачатия.

Максимум встречаемости неразвивающейся беременности приходится на периоды, соответствующие зачатию на «стыках» овуляторных и ановуляторных циклов, т.е. в периоды смены сезонов года (март, май, сентябрь, декабрь).

Неразвивающаяся беременность была зарегистрирована у первородящих пациенток – в 5 (15,6%) случаях, у повторнородящих – в 10 (31,25%) и в 17 (53,15%) случаях – у многорожавших. Отягощенный акушерский анамнез выявлен в 19 (59,38%) случаях, эрозия шейки матки – в 8 (25%) случаях, кольпит – в 2 (6,25%) случаях, у 6 (18,75%) женщин в анамнезе был зарегистрирован рубец на матке. Неразвивающуюся беременность имели в анамнезе 5 (15,6%) женщин, аборты – 5 (15,6%) женщин, и выкидыш наблюдался у 3 (9,375%) пациенток.

Из часто встречаемых гинекологических заболеваний у 7 (21,88%) женщин в анамнезе была миома матки, у 5 (15,63%) – киста яичника. Среди инфекционно-воспалительных заболеваний мочеполовой системы у 3 женщин встречался кольпит, у 4 пациенток – бессимптомная бактериурия, у 2 пациенток – гестационный пиелонефрит.

Также следует отметить наличие экстрагенитальной патологии, которая имела место в 17 (53,13%) случаях, из них 3 (17,6%) пришлось на хронический пиелонефрит, 9 (52,94%) – на хронический аутоиммунный тиреоидит, 4 (23,53%) – на бронхиальную астму.

13 (40,63%) пациенток имели признаки гиперкоагуляции в коагулограмме (снижено АЧТВ, повышенный уровень фибриногена, Д-димера).

Необходимо обратить внимание на наличие в анамнезе данных о перенесенной ранее коронавирусной инфекции COVID-19 у 15 (46,88%) пациенток, 3 из которых заболели во время беременности, остальные – накануне беременности, у которых по данным гемостазиограммы были признаки гиперкоагуляции.

При патоморфологическом исследовании соскоба (у женщин, которым проводилось выскабливание слизистой полости матки) выявлены структурные и функциональные изменения эндометрия, неполноценность и неспособность его обеспечить процессы развития беременности: хронический аутоиммунный эндометрит с развитием синдрома восстановительно-пластической недостаточности («тонкий» эндометрий), что подтверждает ведущую роль инфекционного фактора в развитии неразвивающейся беременности.

У 1 пациентки неразвивающаяся беременность была выявлена после ЭКО.

Лечение женщин с неразвивающейся беременностью представляет определённые трудности. Несомненно, оправдано активное вмешательство, т.к. длительная задержка в матке погибшего плодного яйца может привести к развитию серьёзных осложнений. Поэтому при подтверждении диагноза неразвивающейся беременности необходимо предпринять все мероприятия по освобождению полости матки от погибшего плодного яйца.

В нашем исследовании предпочтение отдавалось медикаментозному прерыванию беременности с последующим выскабливанием слизистой полости матки при неразвивающейся беременности более 13 недель [5].

Учитывая приоритетную роль инфекционного фактора [4], в послеабортном периоде обязательно проводилась антибактериальная терапия в течение 5–7 дней с противомикотическими препаратами. После завершения антибактериальной терапии пациентки выписывались домой с рекомендациями по дальнейшему обследованию и коррекции выявленных нарушений при необходимости.

Заключение. Важно отметить, что доминирующими причинами в развитии неразвивающейся беременности являются инфекция, генетические и гормональные нарушения, что также подтверждается нашими исследованиями.

В то же время аутоиммунные (АФС) и гиперкоагуляционный синдром существенного значения не имеют.

Причины неразвивающейся беременности многообразны, часто они сочетаются. Нами установлено, что риск развития неразвивающейся беременности многократно возрастает при сочетании двух и более факторов [2, 4].

В результате нашего исследования и по данным литературы, причинами неразвивающейся беременности были также отягощенный гинекологический и акушерский анамнез, сопутствующая соматическая патология, особенно патология щитовидной железы.

Нами также выявлена чёткая связь гибели плодного яйца с сезоном зачатия. Максимум встречаемости неразвивающейся беременности приходится на периоды, соответствующие зачатием на «стыках» овуляторных и ановуляторных циклов, т.е. в периоды смены сезонов года (март, май, сентябрь, декабрь) [1, 4, 5].

При патоморфологическом исследовании соскоба выявлены признаки хронического аутоиммунного эндометрита с развитием синдрома восстановительно-пластической недостаточности («тонкий» эндометрий), что подтверждает ведущую роль инфекционного фактора в развитии неразвивающейся беременности.

Необходимо обратить внимание и на другие причины, требующие углубленного обследования иммунитета.

Для того чтобы желанная беременность протекала без осложнений и закончилась рождением здорового ребёнка, она должна быть обязательно планируемой.

Планирование беременности означает подготовку к беременности, включающую обследование обоих родителей, прежде всего на инфекции, коррекцию имеющихся гормональных нарушений, санацию хронических очагов инфекции, лечение экстрагенитальных заболеваний, при необходимости приём лекарственных препаратов, а также прием фолиевой кислоты для предупреждения развития пороков плода.

Литература

1. Акушерство: Национальное руководство / под. ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 763 с.

2. Смит, Н.Ч., Смит, Э.П.М. Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии понятным языком / Пер. с англ.; под ред. А.И. Гуса. – М.: Практическая медицина, 2010. – 304 с.

3. Основы ультразвуковой фетометрии: Практическое пособие для врачей / А.Ю. Блинов, М.В. Медведев. – М.: РеалТайм, 2012. – 136 с.

4. Дикке, Г.Б. Неразвивающаяся беременность. Роль гормональной контрацепции в восстановительном лечении // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2012. – Т. 6. – №1. – С. 34–38.

5. Kulier, R., Kapp, N., Gülmezoglu, A.M. et al. Medical methods for first trimester abortion // Cochrane Database Syst. Rev. – 2011. – Nov 9. –Vol. 11.

NON-DEVELOPING PREGNANCY: ETIOLOGY AND RISK FACTORS

Savitskaya V.M., Shilova S.D., Korshikova R.L., Akulich N.S., Solonets K.M.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

This article is devoted to the problem of non-developing pregnancy, which is especially important for women of reproductive age. The article discusses the causes leading to this pathology, pays attention to the pathomorphological examination of scrapings, methods of treatment of non-developing pregnancy. An important role is given to preconception preparation of women before a planned pregnancy.

Keywords: non-developing pregnancy, gestation, antibodies, miscarriage, hypercoagulability, pregravid preparation.

Поступила 22.10.2022

УДК 616-089.888.61:618.14-003.92-07

ДИАГНОСТИКА НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ РУБЦА НА МАТКЕ ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНОГО РОДОРАЗРЕШЕНИЯ

Слепцова В.А.,[1] Арестова И.М.[2]

[1] Учреждение здравоохранения
«Витебский областной клинический родильный дом»,
[2] Учреждение образования
«Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,
г. Витебск, Республика Беларусь

Резюме. Оперативная направленность современного акушерства приводит к увеличению числа беременностей, наступающих у женщин после предшествовавшей операции кесарева сечения, что представляет большую опасность разрыва матки в связи с неполноценностью рубца на всех этапах гестации и после родоразрешения. Цель данной работы – обзор данных литературы и имеющегося клинического опыта о диагностической ценности различных методов оценки состоятельности рубца на матке после оперативного родоразрешения. В обзоре представлены обобщенные данные отечественных и зарубежных исследований, клинических рекомендаций и протоколов, опубликованных в период с 2011 по 2022 годы. На основании проработанной информации проведен сравнительный анализ эффективности и диагностической ценности используемых в клинической практике методов для определения состоятельности рубца на матке после операции кесарева сечения.

Ключевые слова: несостоятельность рубца, диагностика, кесарево сечение, литературный обзор.

Введение. Рост частоты оперативного родоразрешения становится беспрецендентным и не всегда оправданным, являясь одной из проблем современного акушерства. Согласно данным журнала Lancet, процент выполняемых операций кесарева сечения во всем мире удвоился с 2003 до 2018 года (с 10% до 21%) и продолжает ежегодно увеличиваться на 4% [1]. Одним из факторов, укрепляющих данную тенденцию, является то, что в высокоразвитых странах ключевым показанием для проведения операции становится желание женщины. Из 6,2 миллионов ненужных кесаревых сечений, совершаемых каждый год, половина проводится в Бразилии и Китае [1]. В Республике Беларусь процент оперативного родоразрешения в течение последних 5 лет остается на среднем уровне, составляя от 25 до 30%.

Одновременно с ростом числа абдоминальных родов все более актуальной становится проблема оценки состоятельности сформировавшегося рубца на матке с целью решения вопроса о ведении последующих родов через естественные родовые пути.

Цель исследования: провести обзор и сравнительный анализ существующих и новых методов оценки состоятельности рубца на матке после оперативного родоразрешения, определить их диагностическую ценность, информативность и достоверность.

Материалы и методы исследования. В литературный обзор включены статьи по применению различных методов оценки репаративных процессов в области рубца и его

состоятельности после операции кесарева сечения, опубликованные в системах Pubmed, Cochrane, National Library of Medicine, журналах «Российский вестник акушера-гинеколога», «Медицинский вестник Юга России», «Вестник новых медицинских технологий», «Вестник Российского университета дружбы народов», «Lancet» с января 2011 по сентябрь 2022 года на русском и английском языках.

Результаты исследования и их обсуждение. Среди всех известных методов не существует «золотого стандарта» для оценки несостоятельности рубца на матке, поэтому диагностика данного состояния достаточно сложна.

Ряд исследователей предлагают следующие диагностические критерии: 1) жалобы пациенток на боли по ходу рубца; 2) локальный статус: болезненная пальпация в области проекции рубца; 3) ультразвуковые признаки: оценка типичности положения рубца, наличие деформаций/ниш/втяжений со стороны серозной оболочки и полости матки; толщина миометрия в области нижнего маточного сегмента; наличие гематом или соединительнотканных включений в структуре рубца; определение состояния пузырно-маточной складки, дугласова пространства и параметриев [2].

В исследовании, проведенном O.Osser и соавторами и охватывающем 162 пациентки после абдоминального родоразрешения, установлены критерии «значительных» дефектов рубца (для трансвагинального УЗИ ≤2,2 мм после 1 кесарева сечения и ≤1,9 мм после 2 и более кесаревых сечений) и доказана корреляция между их наличием и более высоким риском разрыва матки в родах. При повторной беременности после оперативного родоразрешения у 42,9% женщин с установленным по УЗИ «значительным» дефектом рубца происходил разрыв матки по рубцу [3]. В исследовании Vervoort и соавторов пороговое значение остаточного миометрия ≤3 мм по данным УЗИ уже служило признаком несостоятельности рубца [4].

С появлением новых высокотехнологичных методов диагностики предпринимались многочисленные попытки внедрить их для рутинного применения в оценке состоятельности рубца после оперативного родоразрешения. Согласно данным, представленным М.В. Галустяном и соавторами, после проведения сравнительного анализа диагностической ценности для оценки состоятельности рубца на матке ультразвукового исследования с доплерометрией, магнитно-резонансной томографии (МРТ) и микроволновой радиотермометрии (РТМ) была выявлена сопоставимая ценность этих методов на этапе планирования беременности и в сроке гестации 11–12 и 20–21 недель, но более высокая чувствительность РТМ (в 1,6 раза) по сравнению с УЗИ в сроке 37–38 недель. При проведении радиотермометрии трансабдоминальным и трансвагинальным датчиками выявлялись гипо- и гипертермичные участки по линии расположения рубца, при этом критерием несостоятельности служил «индекс термоассимметрии». О.Н. Ножницева, И.А. Семенов продемонстрировали, что при оценке остаточной толщины миометрия и визуализации «ниш» чувствительность МРТ составляет 80%, что превышает чувствительность УЗИ на 17% [5]. Однако сложность выполнения данных исследований, необходимость дорогостоящего оборудования и специализированной квалификации врача не позволяют на данном этапе использовать перечисленные методики повсеместно.

В настоящее время при подозрении на частичную несостоятельность рубца рекомендовано проведение офисной гистероскопии и гидросонографии. При этом интересными являются результаты, полученные в исследовании С.Н. Буянова и соавторов [6], проводивших разработку алгоритма ведения пациенток с несостоятельным рубцом на матке на этапе планирования беременности.

При обследовании 45 пациенток было установлено, что показатели чувствительности, специфичности и точности офисной гистероскопии в диагностике несостоятельного рубца оказались ниже, чем при гидросонографии, и составили 93, 84 и 89% соответственно (при гидросонографии – 100, 87 и 93%).

S.Wozniak и соавторы опубликовали статью по применению метода ультразвуковой эластографии рубца на матке после операции кесарева сечения, в которой описывались результаты обследования 243 женщин из группы низкого риска по разрыву рубца на матке в сроке 20±2 недели беременности. Оценка рубца проводилась по цветовой шкале: от фиолетового цвета, означающего плотный рубец, до красного цвета – мягкий. Все пациентки были родоразрешены путем операции кесарево сечение в сроке 39 недель беременности с проведением макроскопической оценки состояния рубца. В группе из 29 пациенток, у которых по данным УЗ-эластографии рубец был оценен, как мягкий, у 24 подтвердилось наличие дефекта рубца во время операции (чувствительность составила 86%, специфичность – 94%). В группе из 188 пациенток, рубец которых был оценен как плотный, чувствительность составила 96%, а специфичность – 47% [7].

В статьях, авторы которых использовали морфологические и иммуногистохимические маркеры для оценки состоятельности рубца после операции кесарева сечения, исследователей в основном интересовало содержание гладкомышечного актина, коллагеновых волокон и элементов сосудистого русла в тканях рубца [8, 9, 10].

Н.А. Щукина и соавторы в своем исследовании [8] продемонстрировали, что по данным морфологического исследования структурные компоненты несостоятельного рубца на матке представлены персистирующим гранулематозным воспалением даже по прошествии длительного времени (до 10 лет) и участками дезорганизованной соединительной ткани в виде очагов желеобразной гомогенной структуры, лишенной коллагена и фибрина. Кроме того, для несостоятельного рубца характерен относительно низкий уровень ангиогенеза за счет отсутствия экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), что приводит к дезорганизации соединительной ткани из-за локальной ишемии. Однако такие исследования немногочисленны.

Д.А. Атякшин и соавторы пришли к выводу, что в миометрии, измененном рубцовой тканью, миоциты не формируют пласт, способствуя нарушению сократительной активности мышцы матки. Также обнаружено снижение экспрессии α-гладкомышечного актина в 1,6 раз по сравнению с интактным миометрием, увеличение размеров и содержания триптаза-позитивных тучных клеток, рост более чем в 2,4 раза интенсивности дегрануляции тучных клеток, что обуславливает формирование фиброза [9]. Очевидно, что способность тучных клеток к ремоделированию внеклеточного матрикса в данном случае может являться причиной формирования избыточного количества рубцовой ткани и приводить к снижению функциональной активности гладкомышечных клеток.

В исследовании Р.М. Казаряна и соавторов [10] доказано, что гистологическая картина несостоятельного рубца представлена обширными участками гиалиноза и склероза с микротромбозами и кровоизлияниями в окружающие ткани. В ядрах гладкомышечных клеток практически полностью отсутствует (2%) реакция на белок Ki-67, являющийся маркером пролиферативной активности гладкомышечных клеток, а также на белок P53 – проапоптотический фактор, что свидетельствует об отсутствии

процессов апоптоза и репарации в гладкомышечной ткани. Также в ткани несостоятельного рубца имеется отличие гладкомышечных клеток от нормального миометрия – в них отсутствуют рецепторы к эстрогенам, что позволяет предположить, что пониженная эстрогенная насыщенность способствует нарушению формирования нижнего сегмента после оперативного родоразрешения. В большинстве статей указывается на потенциально возможную высокую диагностическую ценность иммуногистохимических маркеров в оценке состоятельности рубца после абдоминального родоразрешения. Исследование маркеров пролиферативной активности гладкомышечных клеток, процессов апоптоза и репарации в гладкомышечной ткани; рецепторов к эстрогенам и эстрогенной насыщенности представляется важным, актуальным и новым направлением в прогнозировании и диагностике неполноценности рубца на матке после операции кесарева сечения.

Заключение. На сегодняшний день диагностика несостоятельности рубца включает в себя комплексное использование клинического, ультразвукового, морфологического, иммуногистохимического исследований и офисной гистероскопии. Следует отметить, что все приведенные в литературном обзоре сведения являются дискуссионными, представляя собой отдельные научные изыскания, и не позволяют выделить метод для оценки состоятельности рубца на матке, обладающий достаточной приемлемостью в клинической практике и точностью для прогноза исхода последующей беременности и вероятности успешного вагинального родоразрешения у пациенток с рубцом на матке. Согласно проведенному анализу, наиболее перспективными в области оценки состоятельности рубца на матке являются гистологическое и иммуногистохимическое изучение ткани миометрия нижне-маточного сегмента, а также генетические исследования с целью выяснения влияния аллельной принадлежности отдельных генов на репаративные процессы.

Литература

1. Stemming the global caesarean section epidemic [Electronic resourse]: Lancet. – Mode of access: https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)32394-8/fulltext – Date of access: 08.10.2022.

2. Несостоятельность шва (рубца) на матке после кесарева сечения: проблемы и решения / В.И. Краснопольский [и др.]. – Москва: Российский вестник акушера-гинеколога, 2015. – С. 4–8.

3. Osser, O.V. Clinical importance of appearance of Cesarean hysterotomy scar at transvaginal ultrasonography in non-pregnant women / O.V. Osser, L. Valentin. – New York; Oxford: Oxford Univ. Press, 2011. – P. 525.

4. Vervoort, A.J. Hysteroscopic resection of a uterine caesarean scar defect (niche) in women with postmenstrual spotting: a randomised controlled trial / A.J.Vervoort, L.F.Van der Voet, W.J. Hehenkamp [Electronic resourse]. – Mode of access: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28504857/ – Date of access: 08.10.2022.

5. Возможности прогнозирования несостоятельности рубца на матке после операции кесарева сечения / М.В. Галустян [и др.]. – Ростов-на-Дону: Медицинский вестник Юга России, 2021. – С. 54–61.

6. Буянова, С.Н. Диагностика и тактика ведения пациенток с несостоятельным рубцом на матке после кесарева сечения на этапе планирования беременности / С.Н. Буянова, Н.А. Щукина, Л.С. Логутова. – Москва: Российский вестник акушера-гинеколога, 2015. – С. 82–88.

7. Wozniak, S. Elastographic evaluation of Caesarean section uterine scar may be useful in identifying patients with high risk of uterine scar dehiscence / S. Wozniak, P.R. Szkodziak, P. Czuczwar. – Barcelona: Abstracts of the 24th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 2014. – P. 336.

8. Щукина, Н.А. Причины формирования несостоятельного рубца на матке после кесарева сечения, роль дисплазии соединительной ткани / Н.А. Щукина, С.Н. Буянова, М.А. Чечнева. – Москва: Российский вестник акушера-гинеколога, 2018. – С. 4–11.

9. Атякшин, Д.А. Клинически значимые морфологические и иммуногистохимические особенности интактного и рубцово-измененного миометрия/ Д.А. Атякшин, Е.В. Енькова, В.А. Вуколова. – Тула: Вестник новых медицинских технологий, 2018. – С. 57–64.

10. Казарян, Р.М. Генетические и морфологические особенности рубца на матке после кесарева сечения / Р.М. Казарян, С.В. Апресян, А.А. Оразмурадов. – Москва: Вестник Российского университета дружбы народов, 2018. – С.12–17.

DIAGNOSIS OF THE UTERINE SCAR FAILURE AFTER SURGICAL DELIVERY

Sleptsova V.A.[1], Arestova I.M.[2]

[1] Health Department «Vitebsk Regional Clinical Maternity Hospital»[1]
[2] Educational Institution «Vitebsk State Medical University of the Order of Friendship of Peoples», Vitebsk, Belarus

The orientation of modern obstetrics on surgical delivery leads to an increase in the number of pregnancies that occur in women with an existing uterine scar, representing, in case of failure, a threat of uterine rupture throughout the gestation. The aim of this review is to provide literature data about the diagnostic value of various methods for assessing the consistency of the uterine scar after Caesarian section. The review presents generalized data of domestic and foreign researches and recommendations published in the period of time from 2011 until 2022. A comparative analysis of the effectiveness of the methods used today for determination of the consistency of the uterine scar in clinical practice was carried out based on the information presented in the researches.

Keywords: failure of the uterine scar, diagnosis, caesarean section, literature review.

Поступила 14.10.2022

УДК 618.11-008.6:[615.357:618.173]

МЕНОПАУЗАЛЬНАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЯИЧНИКОВ

Солонович Н.Г.

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

Резюме. В статье представлен ретроспективный анализ историй болезни пациенток репродуктивного возраста с преждевременной недостаточностью яичников и результаты собственного исследования применения менопаузальной гормональной терапии у пациенток с данной патологией, проведенных на базе УЗ «Городской эндокринологический диспансер».

Ключевые слова: ПНЯ, эстрогены, менопаузальная гормональная терапия, бесплодие.

Введение. Согласно клиническим рекомендациям 2016 года Европейского общества репродукции и эмбриологии человека (European Society of Human Reproduction и Embryology, ESHRE), преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) – это клинический синдром, основным проявлением которого является прекращение функции яичников в возрасте до 40 лет. К маркерам яичниковой недостаточности относятся: аменорея, повышение концентрации уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в сыворотке крови более 40 Ед/л при двухкратном исследовании с интервалом в 4 недели [8]. При ультразвуковом (УЗ) сканировании выявляется уменьшение размеров матки и яичников, снижение количества фолликулов, вплоть до полного их отсутствия.

Преждевременная недостаточность яичников является значимой медико-социальной проблемой. Наряду с нарушением состояния здоровья, психоэмоционального состояния, нарушается и качество жизни пациентов. Многие из них сталкиваются с проблемой бесплодия, вследствие аменореи и вынуждены прибегать к вспомогательным репродуктивным технологиям (ВРТ) для зачатия ребенка.

Терапией выбора при ПНЯ является менопаузальная гормональная терапия (МГТ) в циклическом режиме. Она же является основной составляющей первичной профилактики остеопороза, сердечно-сосудистой патологии, мочеполовых дисфункций [5, 6]. Однако данный метод лечения не приводит к восстановлению функциональной активности овариальной ткани и имеет ограничения у женщин группы риска по развитию венозной тромбоэмболии и рака молочных желез [4].

В соответствии с рекомендациями ESHRE, 2016, и Европейского общества по менопаузе и андропаузе (European Menopause and Andropause Society, EMAS), 2010, пациенткам с ПНЯ могут быть рекомендованы различные виды циклической МГТ в непрерывном режиме, до возраста естественной менопаузы в зависимости от индивидуальных особенностей и предпочтений женщины [1, 3, 8]. Согласно данным исследований, 17-бета-эстрадиол является более предпочтительным вариантом для заместительной эстрогенной терапии при ПНЯ, чем этинилэстрадиол или коньюгированные эстрогены [7]. Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).

В качестве эстрогенного компонента применяют пероральные формы эстрадиола 1–2 мг/сут или трансдермальные формы эстрадиола (эстрадиола гемигидрат 2 мг/сут в форме геля или эстрадиол 50–100 мкг/сут в виде пластыря) в сочетании с микронизированным прогестероном в дозе 200 мг/сут или дидрогестероном 20 мг/сут на срок 14 дней с 14 дня цикла для профилактики гиперпластических процессов эндометрия.

Также пациентам с ПНЯ может быть рекомендован прием комбинированных оральных контрацептивов (КОК). Следует отметить, что применение комбинированных оральных контрацептивов не рекомендовано в качестве длительного лечения при ПНЯ, так как КОК являются синтетическими лекарственными средствами и содержат высокие дозы половых стероидов. У некоторых женщин, использующих КОК при данной аменорее, проявляются вегето–сосудистые симптомы во время недельного перерыва приема таблеток, как следствие неполного замещения гормонов при обычном режиме 3+1 неделя [2].

Цель исследования: изучить эффективность применения менопаузальной гормональной терапии при ПНЯ в динамике у наблюдаемой группы пациенток репродуктивного возраста.

Материалы и методы исследования. Для выполнения поставленной задачи были обследованы 49 пациенток репродуктивного возраста с 18 до 45 лет с диагнозом ПНЯ. Все пациенты находились под динамическим наблюдением базе УЗ «Городской эндокринологический диспансер». Проведен ретроспективный анализ результатов гормонального лечения.

Обработка данных проводилась с использованием стандартных программ MS Exel и Statistica 10.0. Количественные данные представлены в виде Me (LQ–UQ) (Me – медиана, LQ – нижняя квартиль, UQ – верхняя квартиль). Бинарные переменные представлены в виде абсолютной частоты (количество объектов исследования) и относительной частоты (доля, выраженная в%). Сравнение групп по бинарному признаку выполняли с построением таблиц сопряженности и использованием следующих критериев: критерия χ^2 Пирсона с поправкой на непрерывность Йетса для проверки значимости различий категоризированных переменных); точный двусторонний F-критерий Фишера (для оценки различий четырехпольных таблиц сопряженности, если в одной ячейке таблицы частот менее 5). Количественные переменные двух независимых выборок сравнивали с использованием U-критерия Манна – Уитни. Различия между данными нескольких (>2) связанных выборок оценивали с помощью рангового критерия Фридмана (Friedman ANOVA). Достоверность попарно связанных значений (динамики показателей) оценивали при помощи парного Т-критерия Вилкоксона. Для всех критериев и тестов величина критического уровня значимости принималась равной 0,05, т.е. различия признавались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

В качестве лечения использовалась менопаузальная гормональная терапия. Применялся комбинированный препарат, содержащий эстрадиол (estradiol) в качестве эстрогенного составляющего и дидрогестерон (dydrogesterone) в качестве гестагенного компонента. В течение первых 14 дней лечения пациентки получали препарат, содержащий 2 мг эстрадиола, в течение последующих 14 дней – 2 мг эстрадиола и 10 мг дидрогестерона. Ультразвуковой контроль размеров матки и толщины эндометрия проводился трижды: до лечения, через 6 и 12 месяцев.

Результаты исследования и обсуждение. Результаты анализа динамики количественных УЗ-показателей органов малого на фоне МГТ у женщин с ПНЯ представлены в таблице 1. Согласно критерию множественных сравнений Фридмана статистически значимые изменения в течение 12 месяцев ЗГТ достигнуты по всем изучаемым объемным и планиметрическим параметрам органов малого таза. Однако, если медианы объемов правого и левого яичников достоверно увеличились лишь к 12 месяцу приема гормональных препаратов (с 2,10 (1,60; 3,50) $см^3$ до 3,10 (2,40; 4,50) $см^3$ ($p=0,014$) и с 2,00 (1,20; 3,60) $см^3$ до 2,900 (1,90; 4,40) $см^3$ ($p=0,017$) соответственно), то медианные значения толщины эндометрия, длины, ширины и высоты матки значимо изменялись во все сроки наблюдения. В первые 6 месяцев после начала ЗГТ толщина эндометрия увеличилась с 3,90 (2,60; 5,00) мм до 4,70 (3,10; 5,30) мм ($p=0,016$), длина матки – с 43,00 (37,00; 46,00) мм до 46,00 (42,00; 49,00) мм ($p<0,001$), ширина матки – с 40,00 (34,00; 42,00) мм до 43,00 (40,00; 45,00) мм ($p=0,015$), высота матки – с 31,00 (27,00; 34,00) мм до 34,00 (30,00; 38,00) мм ($p=0,005$). В период от 6 до 12 месяца МГТ положительная динамика данных показателей сохранялась.

Таблица 1 – Динамика показателей УЗ-исследования органов малого таза у пациентов с ПНЯ (Me (LQ; UQ))

Показатель	До лечения	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	p	
	1	2	3	Фридман ANOVA	Вилкоксон
Объем правого яичника, $см^3$	2,10 (1,60;3,50)	2,50 (1,40;4,30)	3,10 (2,40;4,50)	<0,001	p_{1-2}=0,971 p_{1-3}=0,014 p_{2-3}<0,001
Объем левого яичника, $см^3$	2,00 (1,20;3,60)	2,00 (1,35;3,60)	2,90 (1,90;4,40)	<0,001	p_{1-2}=0,960 p_{1-3}=0,017 p_{2-3}<0,001
Толщина эндометрия, мм	3,90 (2,60;5,00)	4,70 (3,10;5,30)	5,40 (4,80; 5,90)	0,002	p_{1-2}=0,016 p_{1-3}<0,001 p_{2-3}=0,002
Длина матки, мм	43,00 (37,00;46,00)	46,00 (42,00;49,00)	48,00 (45,00;53,00)	<0,001	p_{1-2}<0,001 p_{1-3}<0,001 p_{2-3}=0,016
Ширина матки, мм	40,00 (34,00;42,00)	43,00 (40,00;45,00)	46,00 (42,00;47,00)	0,022	p_{1-2}=0,015 p_{1-3}=0,011 p_{2-3}=0,007
Высота матки, мм	31,00 (27,00;34,00)	34,00 (30,00;38,00)	37,00 (33,00;40,00)	<0,001	p_{1-2}=0,005 p_{1-3}=0,001 p_{2-3}<0,001

Контроль гормонов проводили трижды: до лечения, через 6 и 12 месяцев. Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Динамика концентрации половых гормонов у пациентов с ПНЯ (Me (LQ; UQ))

Показатель	До лечения	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	p	
	1	2	3	Фридман ANOVA	Вилкоксон
ФСГ, ммоль/мл	65,14 (37,16; 84,12)	42,86 (20,27; 67,64)	38,16 (17,03; 45,89)	<0,001	p_{1-2}=0,003 p_{1-3}<0,001 p_{2-3}=0,011
ЛГ, ммоль/мл	38,20 (25,53; 51,62)	27,44 (10,90; 46,70)	23,80 (12,78; 37,07)	<0,001	p_{1-2}=0,001 p_{1-3}<0,001 p_{2-3}=0,264
Эстрадиол, пг/мл	20,00 (5,00; 36,71)	34,76 (17,02; 76,89)	44,47 (20,91; 86,00)	0,054	p_{1-2}=0,120 p_{1-3}=0,056 p_{2-3}=0,345

Как следует из таблицы 2, показатели концентрация половых гормонов в периферической крови сильно варьировали: коэффициент вариации (V) на всех этапах обследования превышал значение 50%. Тем не менее уровень ФСГ и ЛГ к 6 месяцу гормональной терапии снижался при высоком уровне значимости (с 65,14 (37,16; 84,12) ммольм/мл до 42,86 (20,27; 67,64) ммоль/мл (p=0,003) и с 38,20 (25,53; 51,62) ммоль/л до 27,44 (10,90; 46,70) ммоль/л (p=0,001) соответственно). Медианное значение концентрации ФСГ уменьшилось и в период от 6 до 12 месяцев ЗГТ (до 38,16 (17,03; 45,89) ммоль/л, p=0,011), чего не наблюдалось по показателю ЛГ (p=0,264).

Не отмечено статистически значимых изменений концентрации эстрадиола в крови, лишь тенденция к увеличению медианного значения данного показателя к 12 месяцу ЗГТ (p=0,056). Тем не менее исходно, через 6 и 12 месяцев лечения уровень эстрадиола умеренно коррелировал с длиной матки (соответственно r_s=0,34, r_s=0,39 и r_s=0,32 при p<0,050).

Исходная концентрация ФСГ больше верхней границы референсного диапазона обнаружена у 98% пациентов с ПНЯ (рисунок 1). К 6 и 12 месяцам МГТ уровень ФСГ снизился до значений интервала РЗ соответственно у 18,4% и 20,4% женщин. По показателю ФСГ в крови в 77,6% случаев не наблюдалось положительного эффекта к 12 месяцу МГТ, не обнаружено и отрицательного эффекта гормональной терапии.

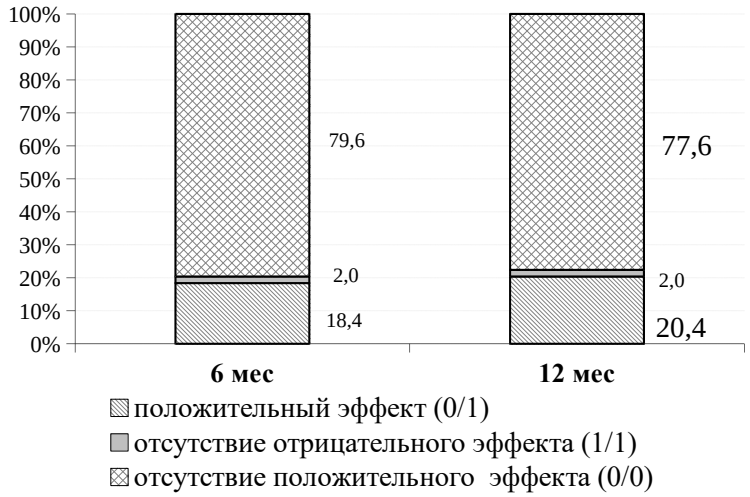


Рисунок 1 – Частота случаев различного ответа на ЗГТ показателя концентрации ФСГ в крови пациентов с ПНЯ (%).

Примечание: 0 – значения вне диапазона РЗ, 1 – значение в диапазоне РЗ

Результаты частотного анализа концентрации эстрадиола показали, что через 6 и 12 месяцев приема МГТ увеличение уровня данного гормона до значений нормы отмечено соответственно у 24,4% и 26,1% женщин с ПНЯ (рисунок 2).

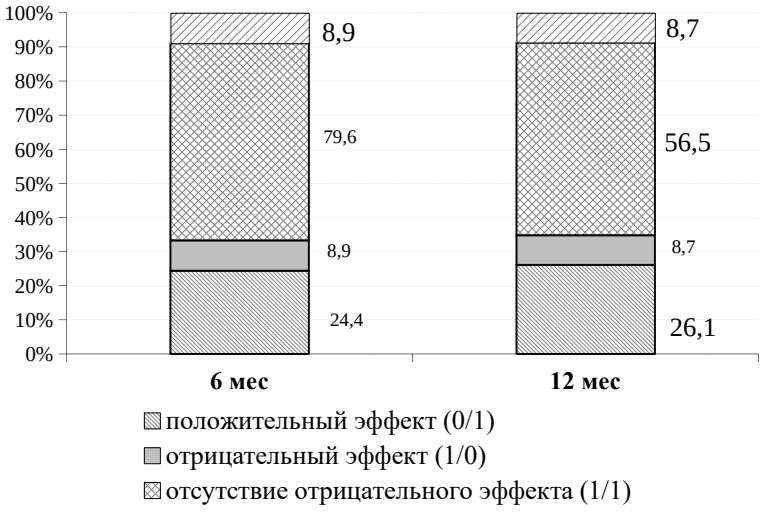


Рисунок 2 – Частота случаев различного ответа на МГТ показателя концентрации эстрадиола в крови пациентов с ПНЯ (%)

Примечание: 0 – значения вне диапазона РЗ, 1 – значение в диапазоне РЗ

Выводы. Согласно полученным результатам собственного исследования, статистически значимые изменения по всем изучаемым объемным и планиметрическим параметрам органов малого таза на фоне приема МГТ достигаются в течение 12 месяцев. Однако если медианы объемов правого и левого яичников достоверно увеличиваются лишь к 12 месяцу приема гормональных препаратов, то значения толщины эндометрия, длины, ширины и высоты матки имеют положительную динамику во все сроки наблюдения (3, 6, 12 месяцев).

Отмечена сильная вариабельность показателей концентрации половых гормонов в периферической крови: коэффициент вариации (V) на всех этапах обследования превышал значение 50%. Тем не менее уровень ФСГ и ЛГ к 6 месяцу гормональной терапии снижался при высоком уровне значимости, а в период от 6 до 12 месяцев применения МГТ снижался только уровень ФСГ.

Полученные данные отсутствия значимых изменений по показателю ЛГ и эстрадиолу в период от 6 до 12 месяцев дают основания необходимости коррекции дозы эстрогена в сторону увеличения для достижения желаемых результатов.

Существует необходимость в оптимизации патогенетической терапии женщин с преждевременной овариальной недостаточностью, особенно тех, кто готовится к криоконсервации ткани яичников либо проведению процедуры ЭКО.

Литература

1. Преждевременная недостаточность яичников: синдром или диагноз. Клиническая лекция / Т. Ф. Татарчук, Н. В. Косей, Т. Н. Тутченко // Репродуктивная эндокринология. – 2017. – N 2. – С. 16–22.

2. Чеботникова, Т.В. Преждевременная недостаточность яичников: мнение экспертов Текст / Т.В. Чеботникова // Вестник репродуктивного здоровья. – 2007. – № 3. – С. 22 – 32.

3. Эстрогены : монография / под ред. В.П. Сметник. – М. : Практическая медицина, 2012. – 176 с.

4. Kalu, E., Panay, N. Spontaneous premature ovarian failure: management challenges // Gynecol. Endocrinol. – 2008. – № 24 (5). – P. 273–279.

5. Langrish, J.P., Mills, N.L., Bath, L.E., et al. Cardiovascular effects of physiological and standard sex steroid replacement regimens in premature ovarian failure // Hypertension 53. – 2009. – 805–11.

6. Lokkegaard, E., Jovanovic, Z., Heitmann, B.L., et al. The association between early menopause and risk of ischaemic heart disease: influence of Hormone Therapy / Maturitas 53. – 2006. – 226–33.

7. Webber, L., Anderson, R.A., Davies, M. et al. HRT for women with prematureovarian insufficiency: a comprehensive review // Human Reproduction Open. – 2017. – pp. 1-11.

8. Webber, L., et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency // Human Reproduction. – 2016. – 31.5: 926–37.

MENOPAUSAL HORMONAL THERAPY FOR PREMATURE OVARIAN FAILURE

Solonovich N.G.

State institution «Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child», Minsk, Belarus

The article presents a retrospective analysis of case histories of patients of reproductive age with premature ovarian failure and the results of our own study of the use of menopausal hormone therapy in patients with this pathology, conducted on the basis of the ME «City Endocrinological Dispensary».

Keywords: POI, estrogens, menopausal hormone therapy, infertility.

Поступила 17.10.2022

УДК [618.145-007.415:618.11]:618.11/.12-089

ЭНДОМЕТРИОЗ ЯИЧНИКОВ КАК ОСНОВНАЯ ПРИЧИНА ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА ПРИДАТКАХ МАТКИ И АНАЛИЗ РЕАЛИЗАЦИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Сысоева В.А., Занько Ю.В.

Учреждение здравоохранения
«Витебский областной диагностический центр»,
г. Витебск, Республика Беларусь

Резюме. В статье представлен анализ медицинских карт пациентов, перенесших оперативное вмешательство на придатках матки и анализ реализации репродуктивной функции по прошествии более двух лет после операции. Установлено, что эндометриоз яичников явился основной причиной оперативных вмешательств на придатках матки – 45% (95%ДИ 42,9–47,11%). У пациентов, страдающих данным заболеванием, наблюдался наименьший процент наступления беременности после оперативного лечения – 37% (95%ДИ 33,95–40,81%) и наименьшая эффективность вспомогательных репродуктивных технологий – 33% (95%ДИ 27,70–39,48%).

Оперативное лечение эндометриоза яичников не приводит к полному выздоровлению. Необходима разработка новых схем лечения с использованием лекарственных средств, воздействующих на основные звенья патогенеза заболевания, с целью улучшения фертильности, повышения качества жизни и снижения частоты рецидивов у пациентов, страдающих данным заболеванием.

Ключевые слова: эндометриоз, оперативное лечение, бесплодие, ЭКО.

Введение. Эндометриоз изучают более 100 лет, но до сих пор нет единого мнения об этиологии, патогенезе и методах лечения. Установлено, что в патогенезе развития и прогрессирования данного заболевания ведущую роль играют генетические факторы, а также нарушение гормонального и иммунного гомеостаза [1]. Эндометриоз – это эстрогензависимое заболевание, при котором эндометриоидная ткань активна вне матки преимущественно на брюшине и яичниках [2]. Этому заболеванию подвержены от ~ 2–10% женщин репродуктивного возраста [3] и 30–50% из них имеют нарушение репродуктивной функции [4].

Развитие эндометриоза связано с изменением биосинтеза эстрогенов. Основными ферментами, участвующими в биосинтезе эстрогенов, являются ароматаза (P450) 17-β гидроксистероиддегидрогеназы, стероидная сульфатаза (STS).

Ароматаза является ключевым ферментом в биосинтезе эстрогенов яичниками и способствует превращению андростендиона и тестостерона, продуцируемого клетками теки-яичников в эстрон и эстрадиол. Установлено, что эндометриоидные гетеротопии экспрессируют высокие уровни ароматазы и способны синтезировать свои собственные эстрогены. Также обнаружены высокие уровни экспрессии ароматазы в эутопической ткани эндометрия у пациенток с эндометриозом по сравнению со здоровыми женщинами [5].

На сегодняшний день ни один из существующих методов терапии эндометриоза не позволяет гарантировать отсутствие рецидива заболевания. Частота рецидивов в течение 2–5 лет после хирургического лечения колеблется от 20 до 43,5% [6].

Современные методы лечения эндометриоза направлены на купирование болевого синдрома или преодоление бесплодия у пациентов, страдающих данным заболеванием.

В лечении эндометриоза используют следующие группы лекарственных средств: нестероидные противовоспалительные препараты и гормональные препараты (комбинированые оральные контрацептивы, прогестагены, антипрогестагены, агонисты гонадотропин-рилизинг гормона, внутриматочная система левоноргестрела и ингибиторы ароматазы (например летрозол). Гормональное лечение у пациентов с эндометриозом направлено на изменение гормонального профиля в организме путем подавления активности яичника либо воздействуя непосредственно на стероидные рецепторы и ферменты, обнаруженные в очагах поражения.

Нестероидные противовоспалительные препараты подавляют активность обеих изоформ фермента циклоксигеназы, вовлеченного в синтез простагландинов, вызывающих болевой синдром.

Комбинированные гормональные контрацептивы блокируют синтез гонадотропин-рилизинг гормона, подавляют циклическую секрецию фолликулостимулирующего гормона и лютеонезирующего гормона, приводят к ановуляции, децидуализации стромы и атрофии очагов эндометриоза.

Внутриматочная система левоноргестрела обладает выраженным антиэстрогенным и антипролиферативным действием, приводит к атрофии эутопического и эктопического эндометрия, уменьшению кровопотери во время менструации и развитию аменореи у части пациенток.

Прогестагены вызывают уменьшение секреции эстрогенов яичниками путем блокады гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, ингибируют синтез простагландина Е2, активируют фермент 17β-гидроксистероид-дегидрогеназы типа 2, преобразующий эстрадиол в менее активный эстрон, в эндометриоидных очагах, вызывают дифференцировку стромальных клеток (децидуализацию) и секреторную трансформацию эпителиальных клеток эндометрия, что приводит к его атрофии. Антипрогестагены также используют для лечения болезненных симптомов, связанных с эндометриозом.

Агонисты гонадотропин-рилизинг гормона вызывают состояние выраженной гипоэстрогении, которое приводит к атрофическими изменениями эндометриоидных очагов. На фоне терапии агонистами гонадотропин-рилизинг гормона развивается эстрогендефицитное состояние, которое проявляется в снижение минеральной плотности костной ткани, приливами жара, головными болями, сухостью слизистой оболочки влагалища, эмоциональной лабильностью. Поэтому рекомендовано назначать эти препараты в комбинации с лекарственными средствами, купирующими эти осложнения. Агонисты гонадотропин-рилизинг гормона используют для лечения пациентов с умеренным и тяжелым болевым синдромом, вызванным эндометриозом.

Ингибиторы ароматазы (например летрозол) обратимо связываются с ферментом ароматазой Р450 и ингибируют превращение тестостерона в эстрадиол и андростендиона в эстрон, вызывая гипоэстрогенемию.

Хирургическое лечение пациентов с эндометриозом направлено на удаление эндометриоидных поражений, разделение спаек и восстановление анатомии таза.

Предпочтение отдают лапароскопическим операциям. Используют следующие варианты операций: полная энуклеация стенки кисты после ее опорожнения и промывания полости кисты, аблация капсулы (при угрозе аднексэктомии и/или резком снижении овариального резерва, рецидиве эндометриоидной кисты), лазерная вапоризация (при рецидиве эндометриоидной кисты).

Лечение бесплодия при эндометриозе направлено на улучшение фертильности путем удаления или уменьшения количества эндометриоидных поражений и восстановление анатомии таза.

Одним из эффективных методов лечения эндометриоза считается комбинированный подход (хирургическое лечение и гормональная терапия) [7].

Цель исследования: определить основные патологические состояния, приводящие к оперативному вмешательству на придатках матки. Проанализировать эффективность оперативного лечения в контексте влияния на репродуктивные исходы у пациентов после хирургического вмешательства.

Материалы и методы исследования. Было проведено ретроспективное исследование 2140 медицинских карт пациентов, перенесших оперативное вмешательство на придатках матки на базе УЗ «Витебский городской клинический роддом №2» и УЗ «Витебский областной клинический специализированный центр» за 2012–2015 гг., в 2018г. проведен анализ реализации репродуктивной функции пациентов после оперативного лечения на придатках матки по прошествии более двух лет после операции. Статистическая обработка результатов произведена в ППП STATISTICA 7. Для расчета доверительного интервала использовался откорректированный метод Вальда.

Результаты исследования и обсуждение. Установлено, что большая часть оперативных вмешательств на придатках матки проведены у пациентов с эндометриозом яичников 45% (95%ДИ 42,9–47,11%), далее в структуре патологии следует хронический аднексит 23% (95%ДИ 21,26–24,82%), затем кистома яичников 11% (95%ДИ 9,72–12,38%), параовариальные кисты 9% (95%ДИ 7,88–10,31%), синдром поликистозных яичников 6% (95%ДИ 5,05–7,07%), первичное и вторичное бесплодие неясной этиологии 5% (95%ДИ 4,15–6,01%), кисты яичников 1% (95%ДИ 0,63–1,50%). Таким образом, эндометриоз яичников явился основной причиной оперативного вмешательства на придатках матки.

Проведено анкетирование пациентов, страдающих эндометриозом яичников, синдромом поликистозных яичников, хроническим аднекситом и бесплодием неясной этиологии прошедших оперативное вмешательство на придатках матки с 2012 по 2015 гг. с целью получения информации о реализации репродуктивной функции.

Данные о реализации репродуктивной функции после оперативного вмешательства на придатках матки представлены на рисунке 1.

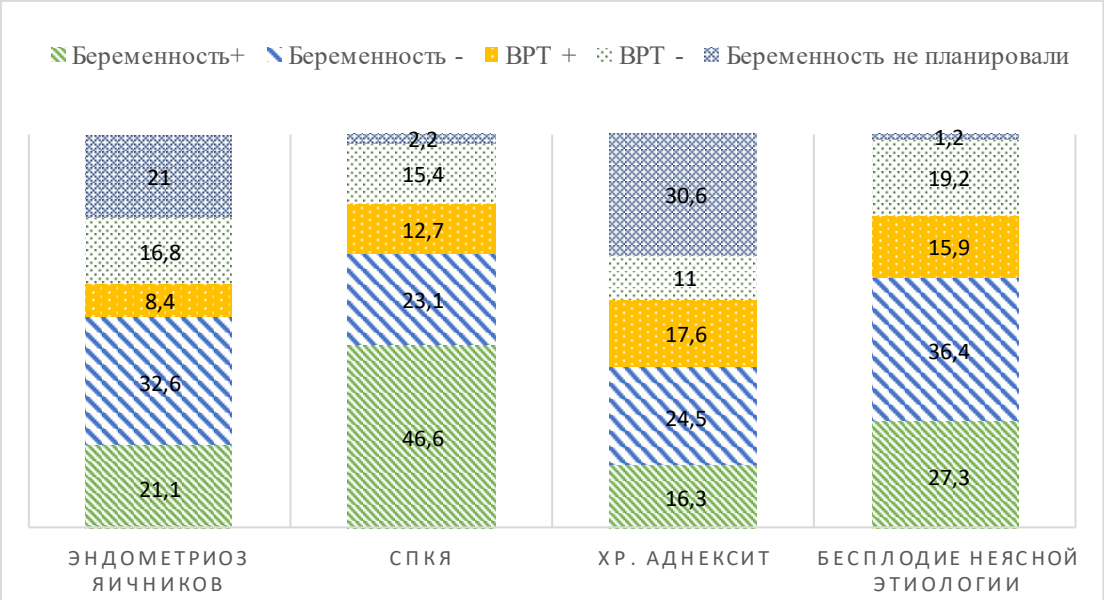


Рисунок 1 – Анализ реализации репродуктивной функции у пациентов перенесших оперативное вмешательство на придатках матки

Из общего числа опрошенных 57% (95%ДИ 54,61–59,32%) составили пациенты с эндометриозом яичников, 8% (95%ДИ 6,40–8,94%) с синдромом поликистозных яичников, 29% (95%ДИ 27,00–31,32%) с хроническим аднекситом, 6% (95%ДИ 5,26–7,60%) пациенты с первичным и вторичным бесплодием неясной этиологии.

Беременность планировали 80% (95%ДИ 76,86–80,76%) из опрошенных. Успешно реализовать репродуктивную функцию удалось 43% (95%ДИ 40,35–45,66%) пациентов которые планировали беременность. Вспомогательными репродуктивными технологиями воспользовалось 34% (95%ДИ 31,86–36,95%) пациентов, из планирующих беременность. Беременность наступила у 44% (95%ДИ 39,41–48,46%) от числа пациентов, использовавших вспомогательные репродуктивные технологии. В естественном цикле беременность наступила у 28% (95%ДИ 25,56–30,38%) пациентов из числа планирующих беременность и не применявших вспомогательные репродуктивные технологии.

Таким образом, большинство пациентов после оперативных вмешательств на придатках матки планировали беременность.

Структурный анализ по группам показал, что в группе с эндометриозом яичников 79% (95%ДИ 76,34–81,48%) пациентов планировали беременность, с синдромом поликистозных яичников 97,8% (95%ДИ 93,03–99,50%) пациентов, с хроническим аднекситом 69,4% (95%ДИ 65,09–73,22%) пациентов, в группе с бесплодием неясной этиологии 98,8% (95%ДИ 94,38–100,00%).

В группе пациентов с эндометриозом яичников после проведенного оперативного лечения беременность наступила у 37% (95%ДИ 33,95–40,81%) женщин, которые планировали беременность. В естественном цикле без применения вспомогательных репродуктивных технологий беременность наступила у 27% (95%ДИ 23,65–29,93%) пациентов с эндометриозом яичников. Вспомогательные репродуктивные технологии использовали 32% (95%ДИ 28,72–35,33%) женщин с эндометриозом яичников, планирующих беременность. Беременность наступила у 33% (95%ДИ 27,70–39,48%) пациентов с эндометриозом яичников, которые использовали вспомогательные репродуктивные технологии.

В группе пациентов с синдромом поликистозных яичников беременность наступила у 61% (95%ДИ 52,04–68,92%) женщин, планирующих беременность. В естественном цикле беременность наступила у 48% (95%ДИ 39,43–56,69%) женщин из группы, которые планировали беременность. Вспомогательными репродуктивными технологиями воспользовались 29% (95%ДИ 21,56–37,30%) женщин, которые планировали беременность. Беременность наступила у 44% (95%ДИ 29,53–60,43%) женщин, воспользовавшихся вспомогательными репродуктивными технологиями.

В группе пациентов с хроническим аднекситом беременность наступила у 49% (95%ДИ 43,71–54,26%) из числа планирующих беременность. В естественном цикле беременность наступила у 23% (95%ДИ 19,26–28,25%) пациентов из планирующих беременность. Вспомогательными репродуктивными технологиями воспользовались 41% (95%ДИ 36,25–46,64%) женщин, которые планировали беременность. Беременность наступила у 62% (95%ДИ 53,46–69,32%) женщин после применения вспомогательных репродуктивных технологий.

В группе пациентов с бесплодием неясной этиологии беременность наступила у 43% (95%ДИ 34,35–52,90%) пациентов, планирующих беременность. В естественном цикле беременность наступила у 27% (95%ДИ 19,74–36,56%) планирующих беременность. Вспомогательными репродуктивными технологиями воспользовались 36% (95%ДИ 27,35–45,34%) из числа планирующих беременность. Беременность наступила у 45% (95%ДИ 30,14–60,30%) пациентов, воспользовавшихся вспомогательными репродуктивными технологиями.

Таким образом, после оперативных вмешательств на придатках матки беременностей наступило больше всего в группе пациентов с синдромом поликистозных яичников – 61% (95%ДИ 52,04–68,92%), тогда как меньше всего беременностей наступило у пациентов из группы с эндометриозом яичников – 37% (95%ДИ 33,95–40,81%). Самые высокие показатели наступления беременности в естественном цикле были у пациентов в группе с синдромом поликистозных яичников – 48% (95%ДИ 39,43–56,69%). Меньше всего беременностей в естественном цикле наступило у пациентов в группе с хроническим аднекситом – 23% (95%ДИ 19,26–28,25%). Наиболее часто вспомогательные репродуктивные технологии использовали в группе пациентов с хроническим аднекситом – 41% (95%ДИ 36,25–46,64%), реже всего данные технологии применяли в группе пациентов с синдромом поликистозных яичников – 29% (95%ДИ 21,56–37,30%). Наибольшая эффективность вспомогательных репродуктивных технологий была у пациентов в группе с хроническим аднекситом – 62% (95%ДИ 53,46–69,32%). Наименьшая эффективность вспомогательных репродуктивных технологий была в группе пациентов с эндометриозом яичников – 33% (95%ДИ 27,70–39,48%).

Выводы:

1. Эндометриоз яичников являлся основной причиной оперативных вмешательств на придатках матки – 45% (95%ДИ 42,9–47,11%).

2. При эндометриозе яичников оперативное лечение на придатках матки было направлено на лечение осложнений, вызванных данным заболеванием, но не воздействовало на причины, которые привели к развитию этого состояния. Поэтому у пациентов с эндометриозом яичников наблюдался наименьший процент наступления беременности после оперативного лечения – 37% (95%ДИ 33,95–40,81%) и наименьшая эффективность вспомогательных репродуктивных технологий – 33% (95%ДИ 27,70–39,48%).

3. Для снижения рецидивов заболевания и улучшения показателей беременности и родов у пациентов с эндометриозом яичников необходимо применять комплексный подход, включающий в себя хирургическое лечение, направленное на коррекцию симптомов заболевания, и использование лекарственных средств, воздействующих на патогенез.

Разработка и применение новых схем лечения с использованием лекарственных средств, направленных на снижение гиперэстрогении и воздействующих на основные звенья патогенеза заболевания, позволит пациентам с бесплодием, ассоциированным с эндометриозом, на этапе прегравидарной подготовки к вспомогательным репродутивным технологиям, улучшить качество ооцитов и шансы успешной беременности, а также снизить риски рецидива заболевания.

Литература

1. Functional genetic polymorphisms and female reproductive disorders: part II – endometriosis / C.B. Tempfer, M. Simoni, B. Destenaves [et al.] // Hum. Reprod. Update. – 2009. – Vol. 15. – N 1. – P. 97–118.

2. Bulun, S.E.. Endometriosis // N. Engl J. Med. – 2009. – 3:268–79. – doi: 10.1056/NEJMra0804690.

3. Dunselman, G.A., Vermeulen, N., Becker, C., Calhaz-Jorge, C., D'Hooghe, T., de Bie, B., et al. European Society of Human, and Embryol, ESHRE guideline: management of women with endometriosis // Hum Reprod. – 2014. – 29:400–12. – doi: 10.1093/humrep/det457.

4. Bulletti, C., Coccia, M.E., Battistoni, S., Borini, A.. Endometriosis and infertility // J Assist Reprod Genet. – 2010. – 27:441–7. – doi: 10.1007/s10815-010- 9436-1.

5. Kitawaki, J., Kusuki, I., Koshiba, H., Tsukamoto, K., Fushiki, S., Honjo, H. Detection of aromatase cytochrome P-450 in endometrial biopsy specimens as a diagnostic test for endometriosis. Fertil Steril. – 1999. – 72:1100–6.

6. Guo, S.-W. Recurrence of endometriosis and its control / S.-W. Guo // Hum. Reprod. Update. – 2009. – Vol. 15. – N 4. – P. 441–461.

7. Endometriosis Guideline of European Society of Human Reproduction and Embryology. – 2022. – ESHRE Endometriosis Guideline Development Group. – P. 35–68.

OVARIAN ENDOMETRIOSIS AS THE MAIN CAUSE OF SURGICAL INTERVENTIONS ON THE UTERUS APPENDAGES AND ANALYSIS OF THE REALIZATION OF REPRODUCTIVE FUNCTION AFTER SURGICAL TREATMENT

Sysoeva V.A., Zanko Yu.V.

Healthcare institution «Vitebsk Regional Diagnostic Center», Vitebsk, Belarus

The article presents an analysis of medical records of patients who underwent surgery on the uterus appendages and an analysis of the realization of the reproductive function of patients after surgical treatment after more than two years after surgery.

The main pathological conditions leading to surgical intervention on the appendages of the uterus have been established. The effectiveness of surgical treatment in the context of the impact on reproductive outcomes in patients after surgery is analyzed. Ovarian endometriosis was the main cause of surgical interventions on the uterine appendages – 45% (95% CI 42.9–47.11%). Patients with ovarian endometriosis had the lowest percentage of pregnancy after surgical treatment – 37% (95% CI 33.95–40.81%) and the lowest efficiency of assisted reproductive technologies – 33% (95% CI 27.70–39.48%).

Surgical treatment of ovarian endometriosis does not lead to complete recovery. It is necessary to develop new treatment for ovarian endometriosis, which includes not only surgical treatment, but also the use of medicament, which will improve the quality of life, reduce recurrence and improve fertility of patients suffering from this disease.

Keywords: endometriosis, surgical treatment, infertility, IVF.

Поступила 12.10.2022

УДК 618.29:616.12-073.7

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ ОПЦИЙ ПРИ НАРУЖНОМ ФЕТАЛЬНОМ МОНИТОРИРОВАНИИ

Тесакова М.Л., Небышинец Л.М., Терехович М.А., Кручинская А.Н.

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

Реферат. Диагностика состояния плода в родах в современном акушерстве продолжает разрабатываться как с позиций увеличения частоты родов через естественные родовые пути, так и с позиций четких однозначных критериев со стороны плода для экстренного кесарева сечения. Фетальное мониторирование в базовом варианте трансабдоминального контроля за сердцебиением плода продолжает дополняться прямыми методами, к которым относится инвазивный метод анализа ЭКГ плода – ST-анализ, с помощью которого повышается результативность дифференцированного подхода к родоразрешению, что сопровождается снижением частоты кесарева сечения в родах.

Ключевые слова: наружная кардиотокография, прямая электрокардиография, осложнения беременности, осложнения родов, дистресс плода, кесарево сечение, шкала Апгар.

Введение. Современное акушерство перешло от стремления снизить перинатальную смертность к главной цели – улучшить здоровье новорожденного, значительно снизить перинатальную заболеваемость [1].

Наблюдение за плодом в родах, которое осуществляется с помощью аускультации частоты сердечных сокращений (ЧСС) плода и фетального мониторинга – наружной кардиотокографии (КТГ), рекомендуется для всех женщин [1, 2].

Выслушивание сердцебиений плода в течение 1 минуты через каждые 15 минут между схватками в течение первого периода родов, как это должно производиться при периодической аускультации, позволяет оценивать только около 7% общей продолжительности сердечных сокращений плода. Это дает относительно немного информации о взаимосвязи между изменениями сердечного ритма плода и сокращениями матки и не позволяет качественно оценить вариабельность сердечного ритма плода [3].

В настоящее время в акушерской практике существует ряд методов диагностики состояния плода в родах. И целью каждого из этих методов является раннее выявление гипоксических изменений – дистресса плода – и профилактика их осложнений.

Дистресс плода при отсутствии активного вмешательства в родовой процесс может привести к гибели плода или его поражению, приводящему к тяжелой инвалидизации ребенка. Дистресс плода, особенно при доношенной беременности, является основной причиной мертворождаемости и смертности новорожденных, соматических и психических заболеваний у детей в более старшем возрасте [4, 5, 9].

Самым распространенным и ведущим методом функциональной диагностики по-прежнему является КТГ. Различают непрямую (наружную) и прямую (внутреннюю) КТГ. КТГ регистрирует изменения частоты сердечных сокращений плода и их временную связь с сокращениями матки. Цель мониторирования состоит в выявлении плодов, у которых может возникнуть гипоксия, чтобы провести дополнительную оценку их состояния и определить способ родоразрешения – возможность вагинальных родов через естественные родовые пути или необходимость проведения экстренного кесарева сечения [6].

Чувствительность КТГ превышает 80%, чего не скажешь о специфичности – 20–50% [1, 4]. Важным решением проблем интерпретации КТГ признан инвазивный метод анализа электрокардиограммы (ЭКГ) плода во время родов. При этом проводится оценка сегмента ST плода (в англоязычных источниках «STan») [5]. В литературе имеются данные о том, что в ответ на острую или хроническую гипоксию у плода нарушаются функции проводимости и сократимости сердечной мышцы, которые эффективно выявляются по результатам морфологического анализа элементов ЭКГ плода [7, 8]. В настоящее время разработана новая система STAN S21, которая является высокоинформативной в оценке состояния плода в родах (Deans, Steer, 1994; Skillern et al. 1994; Rosen et al. 2001; Symonds et al. 2001,2003; Arulkumaran et al.2003). Данная система основана на сочетанном использовании КТГ и ST-анализа, где обе части одинаково важны. ST-анализ является дополнением к КТГ-мониторингу. Для получения ЭКГ плода используется скальп-электрод, прикрепляющийся к коже головки плода. Монитор одновременно показывает зарегистрированную ЭКГ плода и информацию по ее изменениям, данные наружной КТГ и внутриматочное давление. Кроме того, показано, что сочетание наружной КТГ и прямой ЭКГ плода повышает точность установления гипоксии плода в родах (Amer-Wahlin et al., 2001; Noren et al., 2003) [9].

Цель исследования: провести сравнительный анализ применения наружной кардиотокографии изолированно и в сочетании с прямой электрокардиографией плода для оценки состояния плода в родах.

Материалы и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ 200 историй родов женщин, родоразрешенных в акушерском физиологическом отделении учреждения здравоохранения «Клинический родильный дом Минской области» в 2020–2021 годах. Все женщины, вошедшие в исследование, были разделены на две группы. В 1-ю группу были включены 100 рожениц, которым проводилось мониторирование состояния плода с помощью сочетанного применения наружной КТГ и регистрации прямой ЭКГ плода. Во 2-ю группу вошло 100 женщин, которым фетальное мониторирование за состоянием плода проводилось только с помощью регистрации наружной КТГ плода. Для проведения анализа были отобраны следующие показатели: паритет беременности и родов, экстрагенитальная патология, характеристики КТГ (оценка проводилась на основе Международной классификации кривых КТГ, FIGO) и ЭКГ плода, лекарственные средства, применяемые в родах, методы родоразрешения, показания к операции кесарево сечение, состояние новорожденных.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием возможностей программы обработки электронных таблиц Microsoft Excel и Statistica 8. Количественные признаки представлены в виде средней арифметической величины (M) и ошибки среднего арифметического (m). Качественные признаки представлены в виде абсолютных и относительных ($P \pm m_p$) величин, где P – относительная величина, m_p – средняя ошибка относительной величины. Для анализа количественных признаков применяли U-критерий Манна-Уитни. Статистически значимыми считались значения $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. В обе группы входили женщины среднего репродуктивного возраста с доношенной беременностью. У большинства женщин обеих групп настоящая беременность являлась первой ($p > 0,05$) (рисунок 1).

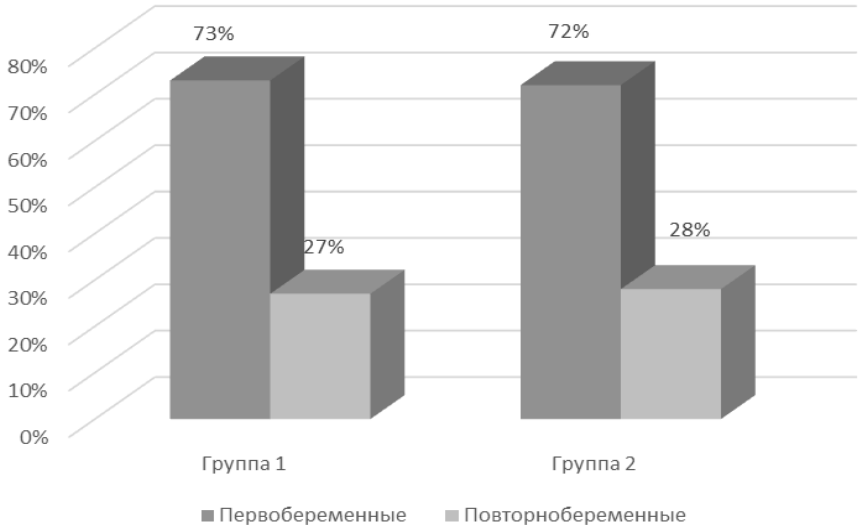


Рисунок 1 – Паритет беременности у женщин, вошедших в исследование

По паритету родов также не было достоверных различий в исследуемых группах. Количество первородящих и повторнородящих в обеих группах было сопоставимо ($p > 0,05$) (рисунок 2).

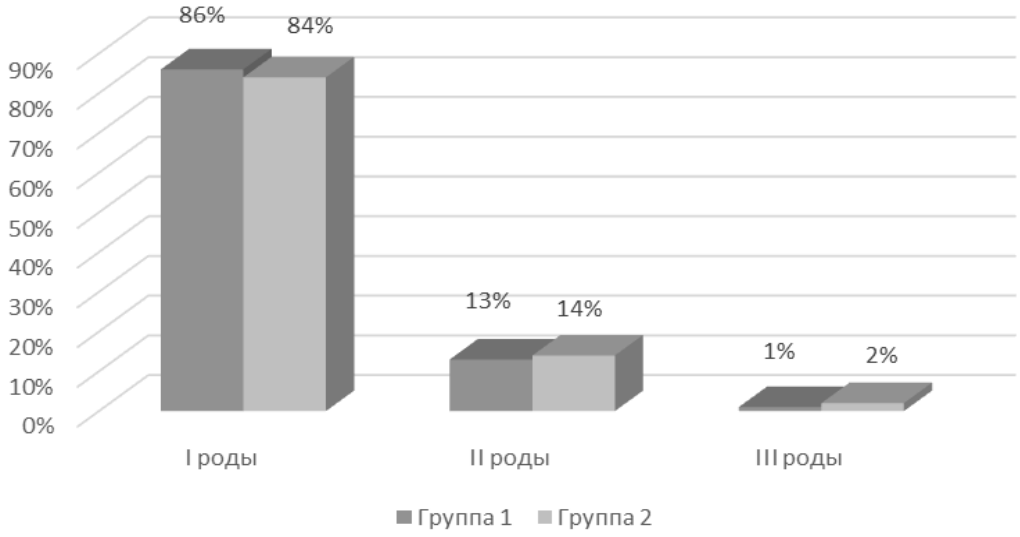


Рисунок 2 – Паритет родов у пациентов обеих групп

Частота экстрагенитальной патологии у женщин, вошедших в исследование, представлена в таблице 1.

При анализе данных, представленных в таблице 1 установлено, что среди экстрагенитальной патологии в обеих группах преобладали и одинаково часто встречались заболевания эндокринной и сердечно-сосудистой систем – соответственно 19±3,9% и 14±3,5% в первой группе и 20±4,0% и 17±3,8% во второй, p>0,5. Миопия различной степени тяжести достоверно в 2,1 раза чаще отмечалась у женщин первой группы по сравнению с пациентами второй группы – соответственно 26±4,4% и 12±3,2%, p=0,019.

Таблица 1 – Экстрагенитальные заболевания у женщин изучаемых групп

Экстрагенитальные заболевания	Группа 1		Группа 2	
	абс.	P±m_p	абс.	P±m_p
1. Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ	19	19±3,9%	20	20±4,0%
1.1 Тиреотоксикоз	4	4±2,0%	3	3±1,7%
1.2 Нетоксический зоб неуточнённый	0	0+3,4%	4	4±1,9%
1.3 Другие болезни щитовидной железы	3	3±1,7%	0	0+3,4%
1.4 Гипотиреоз неуточнённый	4	4±1,9%	2	2±1,4%
1.5 Ожирение неуточнённое	8	8±2,8%	11	11±3,1%
2. Заболевания сердечно-сосудистой системы	14	14±3,5%	17	17±3,8%
2.1 Существовавшая ранее гипертензия	3	3±1,7%	3	3±1,7%
2.2 Неревматические поражения митрального клапана	6	6±2,3%	8	8±2,7%
2.3 Пароксизмальная тахикардия	2	2±1,4%	0	0+3,4%
3. Инфекция почек при беременности	9	9±2,9%	12	12±3,2%
4. Болезни органов пищеварения	9	9±2,9%	7	7±2,6%
4.1 Гастрит неуточнённый	8	8±2,7%	7	7±2,6%
4.2 Язва желудка, язва двенадцатиперстной кишки	1	1±1,0%	0	0+3,4%
5. Прочие заболевания:	39	39±5,0%	21	21±4,0%
5.1 Хронический ринит	6	6±2,3%	3	3±1,7%
5.2 Хронический тонзиллит	3	3±1,7%	2	2±1,4%
5.3 Миопия	26	26±4,4%	12	12±3,2%*
5.4 Варикозное расширение вен н/конечностей	4	4±2,0%	4	4±2,0%

Примечание: * различия достоверны в сравнении с группой 1, p<0,05

Осложнения настоящей беременности и заболевания во время беременности в исследуемых группах представлены в таблице 2.

Из всех осложнений беременности угроза прерывания являлась наиболее частым гестационным осложнением, причем отмечалась одинаково часто у женщин первой и второй групп – соответственно 36±4,9% и 33±4,8%, p=0,76. Вместе с тем острые инфекционные заболевания во время беременности статистически значимо чаще встречались у пациентов 2-й группы в сравнении с женщинами первой группы:

75±4,3% и 56±5,0% соответственно, p=0,007. Однако к моменту родов все беременные были пролечены, острых инфекционных заболеваний на момент родоразрешения не было.

Таблица 2 – Осложнения беременности и заболевания

Осложнения и заболевания	Группа 1		Группа 2	
	Абс.	P±m_p	Абс.	P±m_p
1. Угрожающий аборт	36	36±4,9%	33	33±4,8%
2. Инфекционные заболевания во время беременности	56	56±5,0%	75	75±4,3%*
2.1 Острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей	22	22±4,1%	36	36±4,9%*
2.2 Герпетический везикулярный дерматит	3	3±1,7%	5	5±2,1%
2.3 Цистит	2	2±1,4%	0	0+3,4%
2.4 Другие воспалительные болезни влагалища и вульвы	29	29±4,6%	34	34±4,8%*
3. Гестационный сахарный диабет	2	2±1,4%	2	2±1,4%
4. Анемия неуточненная	42	42±5,0%	30	30±4,6%
5. Плацентарные нарушения	27	27±4,5%	24	24±4,3%
6. Другие хламидийные болезни, передающиеся половым путём; уреаплазмоз	3	3±1,7%	6	6±2,4%
7. Нарушения со стороны амниотической жидкости и плодных оболочек	11	11±3,1%	5	5±2,1%
7.1 Многоводие	8	8±2,7%	5	5±2,1%
7.2 Маловодие	3	3±1,7%	0	0+3,4%
8. Рвота беременных	1	1±1,0%	1	1±1,0%
9. Вызванные беременностью отеки	7	7±2,6%	3	3±1,7%
10. Преэклампсия умеренная	8	8±2,7%	2	2±1,4%

Примечание: *– различия достоверны в сравнении с группой 1, p<0,05

Осложнения в родах со стороны матери и плода представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Осложнения родов

Осложнение	Группа 1		Группа 2	
	Абс.	P±m_p	Абс.	P±m_p
Дистресс/острая гипоксия плода	10	10±3,0%	37	37±4,8%*
Первичная слабость родовой деятельности	16	16±3,6%	11	11±3,1%
Вторичная слабость родовой деятельности	3	3±1,7%	2	2±1,4%
Роды, осложнившиеся обвитием пуповины вокруг шеи со сдавлением	11	11±3,1%	16	16±3,6%
Короткая пуповина	1	1±1%	0	0%
Крупный плод	7	7±2,5%	4	4±1,9%
Клинически узкий таз	1	1±1%	2	2±1,4%

Примечание: *– различия достоверны в сравнении с группой 1, p<0,05

Диагноз дистресса плода по результатам фетального мониторирования в 3,7 раза чаще выставлялся во 2-й группе в сравнении с группой 1, в которой мониторирование состояния плода проводилось с помощью сочетанного применения наружной КТГ

и регистрации прямой ЭКГ плода – 37±4,8% и 10±3,0% соответственно, p=0,00001. Частота других осложнений родового процесса у женщин обеих групп не различалась.

Лекарственные средства у рожениц обеих групп, применявшиеся с целью родовозбуждения, родостимуляции и обезболивания, представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Лекарственные средства, применявшиеся в родах

Лекарственное средство	Группа 1		Группа 2	
	Абс.	P±m_p	Абс.	P±m_p
1. С целью родовозбуждения и родостимуляции	30	30±4,6%	37	37±4,8%
1.1. Окситоцин	18	18±3,9%	23	23±4,2%
1.2. Простин Е2	12	12±3,3%	14	14±3,5%
2. С целью обезболивания	100	100–3,4%	100	100–3,4%
2.1. Дротаверин	64	64±4,5%	60	60±4,1%
2.2. Анальгин	22	22±4,2%	25	25±4,4%
2.3. Комбинированное обезболивание (промедол, атропин, диазепам)	10	10±3,0%	15	15±3,6%
2.4. Спазматон	4	4±2,0%	0	0+3,4%

Лекарственные средства из группы утеротоников (простин, окситоцин) с целью родовозбуждения/родостимуляции применялись с одинаковой частотой в обеих группах. Однако следует отметить активное использование лекарственных средств из различных фармакологических групп (анальгетики, наркотические анальгетики, спазмолитики, комбинированные лекарственные средства) для обезболивания всех рожениц и в 1-й, и во 2-й группах.

В обеих группах планировалось ведение родов через естественные родовые пути. Однако в процессе родоразрешения у части женщин возникли показания для экстренного кесарева сечения. Частота родоразрешения через естественные родовые пути и путем операции кесарева сечения у рожениц обеих групп представлена на рисунке 3.

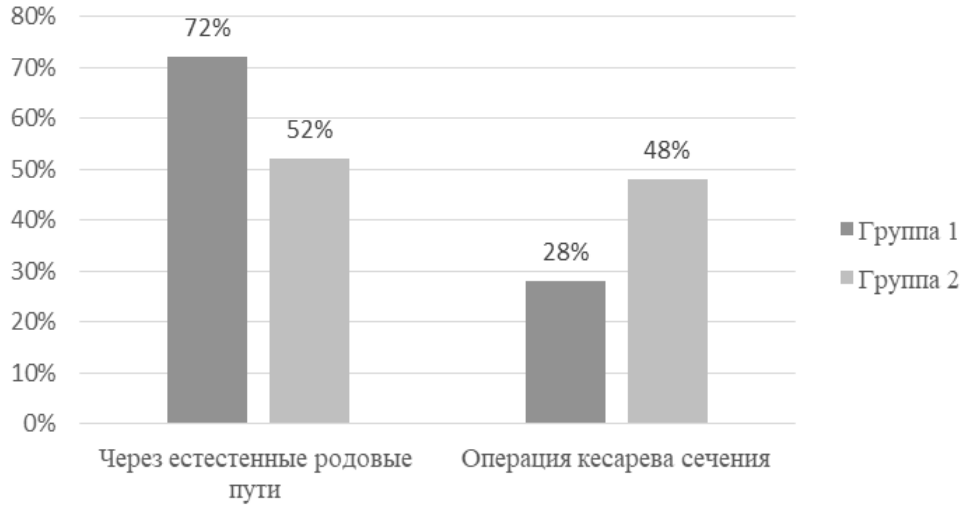


Рисунок 3 – Методы родоразрешения женщин изучаемых групп

При анализе методов родоразрешения оказалось, что у женщин первой группы роды завершались через естественные родовые пути достоверно чаще, чем у рожениц 2-й группы – 72±4,2% и 52±5,0% соответственно, p=0,004. Таким образом, женщинам 2-й группы в 1,7 раза чаще выполнялось экстренное кесарево сечение в родах.

Различий в структуре показаний к операции кесарева сечения в экстренном порядке в обеих группах выявлено не было, за исключением показания – острая гипоксия плода (таблица 5).

Таблица 5 – Структура показаний к операции кесарева сечения

Показание к операции кесарево сечение	Группа 1 (n=28)		Группа 2 (n=48)	
	Абс.	P±m_p	Абс.	P±m_p
Дистресс/острая гипоксия плода	7	25±4,4%	25	52±3,4%*
Клинически узкий таз	2	7±4,4%	1	2±1,4%
Первичная слабость родовой деятельности	1	3,6±4,3%	0	0%
Вторичная слабость родовой деятельности	2	7±4,0%	0	0%
Неудачная попытка вызвать роды	2	7±4,0%	0	0%
Сочетанные факторы	14	50±4,6%	22	46±3,4%

Примечание: * различия достоверны в сравнении с группой 1, p<0,05

Частота выявления дистресса плода, явившегося показанием к экстренному родоразрешению путем операции кесарева сечения, во 2-й группе оказалась достоверно выше, чем в 1-й группе – 52±3,4% и 25±4,4% соответственно, p=0,038.

Состояние новорожденных оценивалось по шкале Апгар: 1–4 балла – асфиксия тяжелая, 5–7 баллов – асфиксия умеренная, 8–10 баллов – удовлетворительное/физиологическое состояние при рождении. Данные о состоянии новорожденных представлены на рисунке 6.

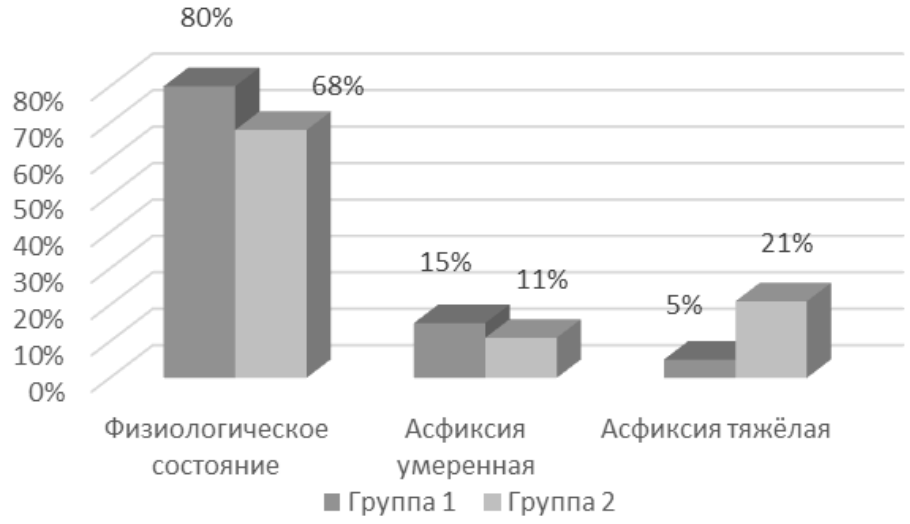


Рисунок 6 – Состояние новорожденных при рождении

Дети в тяжелой асфиксии у женщин 2-й группы рождались в 3,2 раза чаще, чем у пациентов 1-й группы – соответственно 21±4,0% и 5±2,2%, p=0,0016.

Заключение. Ведущими преконцепционными факторами риска осложнений для матери и плода в родах через естественные родовые пути при доношенной беременности, в том числе дистресса плода, являлись заболевания эндокринной и сердечно-сосудистой систем у женщин. Наиболее частыми гестационными осложнениями у женщин изучаемых групп были угроза прерывания беременности и инфекционные заболевания во время беременности.

Диагноз дистресса плода по результатам фетального мониторирования в 3,7 раза чаще выставлялся при использовании только при наружной кардиотокографии в сравнении с сочетанным использованием наружной КТГ и регистрации прямой ЭКГ плода (p=0,00001). Как показание к экстренному кесареву сечению дистресс плода по результатам фетального мониторирования выставлялся также в 2 раза чаще при изолированном использовании наружной КТГ (p=0,038). Частота экстренного кесарева сечения в целом была в 1,7 раза выше в группе женщин, где фетальное мониторирование проводилось с применением изолированной наружной КТГ (p=0,004). Было также отмечено, что дети в тяжелой асфиксии рождались в 4,2 раза реже у женщин, которым проводилось сочетанное применение наружной КТГ и регистрация прямой ЭКГ плода (p=0,0016).

Таким образом, сочетанное использование трансабдоминальной КТГ и ST-анализа дает дополнительную объективную информацию о сердечной деятельности плода, тонко реагирующей на гипоксию, и позволяет дифференцированно подходить к оценке состояния плода в процессе родов, в том числе с применением утеротоников, что позволяет избежать гипердиагностики, объективно выставлять диагноз дистресса плода и своевременно изменять план родоразрешения в пользу операции кесарева сечения.

Литература

1. Антенатальная и интранатальная неинвазивная диагностика патологических состояний плода: учебно-методическое пособие / Л.М. Небышинец [и др.]. – Минск: БелМАПО, 2022. – 31 с.

2. Cardiotocography versus intermittent auscultation of fetal heart on admission to labour ward for assessment of fetal wellbeing: review / The Cochrane Collaboration. – 2019. – С. 1–33.

3. Кардиотокография плода: учебно-методическое пособие / Л.И. Трубникова [и др.]. – Ульяновск: УлГУ, 2011. – 17 с.

4. Continuous cardiotocography (CTG) as a form of electronic fetal monitoring (EFM) for fetal assessment during labour: review / Alfirevic Z [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2019. – doi: 10.1002/14651858.CD006066.pub3

5. Актуальные аспекты оценки функционального состояния плода / Я.Д. Филиппова, А.А. Ившин // Проблемы современной науки и образования. – 2017. – № 38 (120). – С. 61–65.

6. Фетальная ЭГК (STAN) в диагностике интранатальной гипоксии плода / Я.Д. Филиппова, А.А. Ившин А.А. // Проблемы современной науки и образования. – 2017. – № 17 (99). – С. 102–104.

7. Оценка состояния плода в родах. В/утробная гипоксия плода. В/утробная реанимация: клинические рекомендации. – ГБЗУ РК «Ухтинский межтерриториальный родильный дом», 2018. – 12 с.

8. Интранатальная гипоксия плода: возможности диагностики, резервы снижения частоты церебральных расстройств у доношенных новорожденных / О.В. Ремнева [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. – № 5. – С. 64–66.

9. Ведение новорожденных с респираторным дистресс-синдромом: клинические рекомендации / Н.Н. Володин [и др.]. – Москва, 2016. – 48 с.

10. Современные представления о безопасности применения утеротонических средств в родах / Е.В. Шилкина // Журнал акушерства и женских болезней. – 2015. – Том 14. – Вып. 6. – С. 78–90.

THE POSSIBILITY OF USING ADDITIONAL OPTIONS FOR EXTERNAL FETAL MONITORING

Tesakova M.L., Nebyshynets L.M., Terekhovich M.A., Kruchinskaya A.N.

State Educational Institution «Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education», Minsk, Belarus

Diagnostics of the fetal condition during childbirth in modern obstetrics continues to be developed both from the standpoint of increasing the frequency of childbirth through the natural birth canal, and from the standpoint of clear unambiguous criteria on the part of the fetus for emergency cesarean section. Fetal monitoring in the basic version of transabdominal fetal heartbeat monitoring continues to be supplemented by direct methods, which include an invasive method of fetal ECG analysis – ST analysis, which increases the effectiveness of a differentiated approach to delivery, which accompanied by a decrease in the frequency of cesarean section in childbirth**.**

Keywords: external cardiotocography, direct electrocardiography, pregnancy complications, childbirth complications, fetal distress, cesarean section, Apgar scale.

Поступила 11.10.2022

УДК [618.2-036:616-089.888.11]:303.724.32

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ВЕРОЯТНОСТИ НАСТУПЛЕНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ У ПАЦИЕНТОК В ЦИКЛАХ ЭКО НА ОСНОВАНИИ МЕТОДА ЛОГИСТИЧЕСКОЙ РЕГРЕССИИ

Турок И.В.

Учреждение здравоохранения «Городская гинекологическая больница» г. Минска, Республика Беларусь

Резюме. Цель исследования. Разработать и внедрить в медицинскую практику комплексную программу прогнозирования вероятности наступления клинической беременности у пациенток, находящихся в циклах ЭКО, основанную на прогностических факторах – клинико-анамнестических и ультразвуковых критериях.

Материалы и методы. Обследована 121 пациентка, находящаяся в программе ВРТ. По результатам проведенных программ ЭКО женщины были разделены на две группы: первую – основную группу – составили 60 пациенток, у которых клиническая беременность наступила, вторую – группу сравнения – составила 61 пациентка, у которых клиническая беременность не наступила.

Результаты. В результате исследования разработан калькулятор прогнозирования вероятности наступления клинической беременности у пациенток в программах вспомогательных репродуктивных технологий, созданный в MS Office Excel на основе модели логистической регрессии. Разработанная регрессионная модель

[y=1,16×ПСС + 1,98×Возраст + 1,31×Перистальтика×Длина матки + 1,56×ГИЭ – 2,33] обладает хорошей прогностической способностью (AUC 0,76±0,055 95% (ДИ: 0,67–0,85, p<0,001). В калькулятор включены такие показатели, как возраст женщины, длина матки, наличие у пациентки перистальтики эндометрия, глубокого инфильтративного эндометриоза (ГИЭ), показателя пиковой систолической скорости (ПСС) в маточных артериях.

Выводы. Хорошая прогностическая ценность и простота применения предложенной модели позволяют использовать ее в клинической практике с целью прогнозирования исходов программ экстракорпорального оплодотворения.

Ключевые слова. Прогностическая модель, логистическая регрессия, прогнозирование имплантации, экстракорпоральное оплодотворение.

Введение. Глобальной проблемой общественного здравоохранения и современного общества признано бесплодие [1, 2]. Оно имеет медицинское, социально-демографическое, так и экономическое значение. Для решения задачи ее преодоления в мире широко используются вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), которые относятся к финансово-затратной высокотехнологичной медицинской помощи [3]. В Республике Беларусь так же, как и в мире, отмечается рост числа проводимых программ, за последнее десятилетие их количество увеличилось в 4 раза. Однако эффективность методов по данным отделения планирования семьи и ВРТ РНПЦ «Мать и дитя» составляет в среднем от 34,2% в 2008 году до 38,0% в 2021 г. в расчете на один цикл. Умеренная результативность, немалая стоимость процедуры, а также сопутствующие риски доказывают необходимость поиска новых предикторов успеха в программах ЭКО с целью прогнозирования их результатов.

Приоритетными направлениями в репродуктологии в настоящее время становятся вопросы оптимизации программ ЭКО и прогнозирование их исхода с целью повышения их эффективности. В Республике Беларусь данный вопрос является актуальным в связи с тем, что с 1 января 2021 г. действует Указ от 18.05.2020 г. № 171 «О социальной поддержке отдельных категорий граждан». Благодаря ему супружеские пары получили возможность на одну бесплатную попытку экстракорпорального оплодотворения. Финансирование расходов предусматривается за счет средств республиканского бюджета и важным является рациональное использование бюджетных средств.

Прогнозирование исходов программ ЭКО позволит персонализировать подход к их ведению, рекомендовать пациенткам с неблагоприятным прогнозом коррекцию факторов риска, отрицательно влияющих на результаты лечения, а также принимать решения об отмене проводимого цикла и замораживании эмбрионов. Это позволит повысить эффективность лечения методом ЭКО и минимизировать экономические и временные затраты.

Цель исследования: разработать комплексную программу прогнозирования вероятности наступления клинической беременности у пациенток, находящихся в циклах ЭКО, основанную на прогностических факторах – клинико-анамнестических и ультразвуковых критериях восприимчивости эндометрия.

Материалы и методы исследования. В проспективное исследование были включены пациентки, находящихся в программе ЭКО отделения планирования семьи и ВРТ РНПЦ «Мать и дитя» с января 2019 г. по июнь 2020 г. Всего была обследована 121 пациентка.

Критерии включения: бесплодие, вероятность преодоления которого с помощью ВРТ выше, чем при применении других методов лечения; возраст пациенток 18–49 лет; отсутствие признаков хронического эндометрита по данным гистологического заключения, проведенного перед программой ЭКО; перенос эмбрионов (ПЭ) хорошего качества; женщины, проживающие на территории Республики Беларусь; информированное согласие пациенток на включение в исследование.

Критерии исключения: заболевания с деформацией полости матки (миома матки больших размеров, узловая форма аденомиоза); патологические состояния эндометрия – полипы эндометрия, синехии в полости матки, выявленные в день исследования; отмена переноса эмбриона в полость матки в исследуемом цикле.

У всех женщин применяли стандартный протокол ЭКО или ЭКО/ интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида (ИКСИ) с использованием препаратов рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) или человеческих менопаузальных гонадотропинов и антагонистов гонадотропин-рилизинг-фактора (ГнРГ). Переносили только морфологически качественные эмбрионы на 3–5-е сутки культивирования. Оставшиеся жизнеспособные эмбрионы криоконсервировали методом витрификации. Беременность диагностировали биохимическим методом на 14-й день после ПЭ в полость матки. Наступление клинической беременности – беременности, диагностированной путем визуализации при УЗ исследовании одного или более плодных яиц – констатировали на 21-й день.

В рамках работы ультразвуковое (УЗ) исследование данным пациенткам проводилось в день введения триггера финального созревания ооцитов (овуляторная доза препарата ХГЧ).

По результатам проведенных программ ЭКО женщины были разделены на две группы: первую группу – основную группу (ОГ) – составили 60 пациенток, у которых клиническая беременность наступила, вторую группу – группу сравнения (ГС) – составила 61 пациентка, у которых клиническая беременность не наступила.

На первом этапе проведен комплексный анализ анамнестических данных, включающий основные экстрагенитальные и гинекологические заболевания, репродуктивный анамнез, объективный статус пациенток, проведена оценка вклада клинико-анамнестических данных в прогнозирование имплантации[4].

Далее проанализирован вклад в наступление имплантации эмбриона УЗ критериев восприимчивости эндометрия [5].

На основании проведенного сравнительного анализа на стадии описательной статистики произведен отбор показателей, ассоциированных с имплантацией эмбриона в программах ЭКО, для дальнейшего многофакторного анализа и построения математико-статистической прогностической модели с целью возможности прогнозирования исходов циклов ЭКО.

Статистическую обработку материала выполнили с использованием статистической программы Statistica 10. Анализ полученных данных проведен с помощью методов математико-статистической обработки с использованием встроенных математических функций ПЭВМ (Microsoft Exel, Statistica, SPSS).

Результаты исследования и обсуждение. Метод логистической регрессии применялся нами с целью прогнозирования вероятности наступления имплантации эмбриона в зависимости от клинико-анамнестических и ультразвуковых критериев.

Для оценки предсказательной значимости потенциальных факторов успешной имплантации эмбриона, предварительно выделенных на основании сравнительного

анализа исследуемых групп, был выполнен ROC-анализ. Для каждого значения предполагаемого порога отсечения рассчитывались чувствительность (Ч) и специфичность (С). Строили график зависимости: по оси Y откладывалась «Ч/100», а по оси X–((1–С)/100). Индикатором прогностической ценности показателя служила площадь под ROC-кривой (area under curve – AUC) при его прямой корреляции с успехом имплантации эмбриона. Для переменных, обратно связанных с результирующей переменной, оценивали площадь над ROC-кривой. Критерием отбора показателей, значимых для классификации пациентов ОГ и ГС, были среднее значение AUC не менее 0,60, что согласно экспертной шкале свидетельствовало о качестве разделения не хуже удовлетворительного. Кривые бинарной классификации, соответствующие заданному условию, получены для показателей возраста, пиковой систолической скорости, длины матки, толщины эндометрия и концентрации АМГ.

Значения AUC и их количественные характеристики показаны в таблице 1. Следует отметить, что для показателя возраста представлены параметры площади над ROC-кривой в связи с обратной зависимостью успеха имплантации эмбриона от возраста женщины. Согласно экспертной шкале хорошее качество классификации (AUC – 0,71–0,80) имели УЗ показатели: длина матки (AUC=0,71±0,054) и толщина эндометрия (AUC=0,73±0,053). Средние значения AUC остальных факторов находились в интервале от 0,64 до 0,70, что соответствовало удовлетворительной предсказательной способности данных показателей.

Таблица 1 – Характеристики ROC-кривых потенциальных факторов успешной процедуры имплантации эмбриона

Фактор	AUC	95% ДИ	p
Возраст	0,64±0,058	0,52–0,75	0,022
ЛМА систолическая скорость	0,66±0,057	0,55–0,78	0,007
Длина матки	0,71±0,054	0,61–0,81	0,001
Толщина эндометрия	0,73±0,053	0,62–0,83	<0,001
АМГ	0,70±0,055	0,60–0,81	0,001

Анализ ROC-кривых использовали также для определения пороговых значений (cut off), обеспечивающих наибольшую точность распределения пациенток с успешным и неуспешным исходом программы ЭКО. Критерием определения точки разделения являлся баланс между чувствительностью и специфичностью (Ч≈С), то есть лучшим считали cut-off с оптимальным соотношением верно классифицированных случаев успешной и неуспешной имплантации эмбриона, что соответствовало максимальной сумме и минимальной абсолютной величине разности значений чувствительности и специфичности. Полученные cut off представлены в таблице 2. Оптимальное соотношение чувствительности и специфичности порога разделения получено для длины матки (Ч – 70,0%, С – 74,1%) и толщины эндометрия (Ч – 75,0% и 70,0%). Чувствительность показателей возраста женщины и пиковой систолической скорости (64,0% и 62,5% соответственно) была меньше специфичности (74,0% и 70,7% соответственно). Пороговое значение АМГ, напротив, характеризовалось более высоким значением чувствительности (70,2% относительно 60,0% специфичности).

Таблица 2 – Пороговые значения (cut off) потенциальных факторов успешной имплантации эмбриона

Фактор	Cut-off	Чувствительность (%)	Специфичность(%)
Возраст, лет	30	64,0	74,0
Пиковая систолическая скорость, см/сек	37	62,5	70,7
Длина матки, мм	55	70,0	74,1
Толщина эндометрия, мм	9,6	75,0	70,0
АМГ, нг/мл	2,4	70,2	60,0

Следующим шагом было выделение предикторов успешной имплантации эмбриона из числа количественных, бинарных и порядковых переменных, продемонстрировавших статистически значимые различия ОГ и ГС на этапе сравнительного анализа, и показателей, отобранных по результатам ROC-анализа. Для решения поставленной задачи применяли метод бинарной логистической регрессии. Переменная-отклик (имплантация эмбриона) была закодирована следующим образом: 1 – успешная имплантация эмбриона, 0 – неуспешная имплантация эмбриона. Изначально был выполнен однофакторный регрессионный анализ, в котором в качестве влияющей переменной поочередно выступали показатели наличия у пациентки на момент исследования миомы матки и ГИЭ, отсутствие операций в анамнезе, а также количественные и бинарные переменные возраста, длины матки, толщины эндометрия, пиковой систолической скорости и уровня АМГ. Параметры универиантных регрессионных моделей представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Параметры однофакторных моделей бинарной логистической регрессии для классификации женщин с успешной и неуспешной имплантацией эмбриона

Влияющая переменная	Статистика Вальда		ОШ (95% ДИ)
	χ^2	p	
Возраст, лет	9,95	0,002	0,83 (0,74–1,00)
Возраст <35лет	5,46	0,019	4,83 (1,29–18,12)
Миома матки	0,66	0,417	0,74 (0,36–1,53)
Отсутствие операций	3,12	0,077	1,98 (0,33–4,22)
Толщина эндометрия, мм	10,49	0,001	1,43 (1,15–1,78)
Толщина эндометрия >9,6 мм	4,05	0,044	2,12 (1,12–4,40)
Перистальтика эндометрия	6,83	0,009	2,66 (1,28–5,55)
Длина матки, мм	7,88	0,005	1,11 (1,00–1,19)
Длина матки ≥55мм	4,7	0,030	2,26 (1,08–4,71)
Пиковая систолическая скорость, см/сек	7,99	0,005	1,07 (1,00–1,11)
Пиковая систолическая скорость >39 см/сек	9,32	0,002	3,36 (1,54–7,32)
ГИЭ	5,01	0,025	3,23 (1,15–9,09)
АМГ, нг/мл	7,53	0,006	1,30 (1,08–1,57)
АМГ >2,4 нг/мл	6,97	0,008	2,72 (1,29–5,71)

Согласно χ^2 Вальда статистически незначимыми оказазались бинарные переменные наличия миомы матки (p=0,417) и отсутствия операций в анамнезе (p=0,077), а значение 1 в доверительном интервале отношения шансов содержали количественные показатели возраста женщин (ОШ – 0,83 (95% ДИ: 0,74–1,00)), длины матки (ОШ – 1,11 (95% ДИ: 1,00–1,19)) и пиковой систолической скорости (ОШ – 1,07 (95% ДИ: 1,00–1,11)). В связи с этим все указанные переменные были исключены из последующего анализа.

Далее отобранные по итогам однофакторного регрессионного анализа показатели были использованы в процедуре многофакторной логистической регрессии с пошаговым включением пременных в модель. Обучающая выборка пациентов включала 9 влияющих переменных: 2 количественные (толщина эндометрия и концентрация АМГ) и 7 бинарных (возраст <30 лет, толщина эндометрия >9,6мм, АМГ >2,4 нг/мл, пиковая систолическая скорость >37 см/сек, длина матки ≥55мм, наличие ГИЭ и наличие перистальтики эндометрия).

При проведении регрессионного анализа также учитывали совместный эффект независимых переменных, то есть оценивали влияние на вероятность имплантации эмбриона всех возможных сочетаний показателей. В качестве стартового порогового значения вероятности события использовали значение 0,5, предусмотренное в статистическом пакете по умолчанию.

В результате прямого пошагового отбора была сгенерирована прогностическая модель, в которую из 9 включенных показателя вошли 5: пиковая систолическая скорость (χ^2=7,06, p=0,008), возраст пациентки (χ^2=6,31, p=0,012), ГИЭ (χ^2=5,86, p=0,014), длина матки и перистальтика эндометрия (χ^2=5,91, p=0,015) (таблица 4). Все показатели были бинарными и 2 из них представляли переменную взаимодействия, которая отражала совместный эффект влияния длины матки и перистальтики эндометрия. Независимые переменные в модели закодированы следующим образом:

Пиковая систолическая скорость: 1 – >37 см/сек, 0 – ≤37 см/сек;

ГИЭ: 0 – да, 1 – нет;

возраст женщины: 1 – <30лет, 0 – ≥30лет;

длина матки: 1 – ≥55мм; 0 – <55мм;

перистальтика: 1 – да; 0 – нет.

Таблица 4 – Переменные, вошедшие в многофакторную модель прогнозирования успешной имплантации эмбриона

Переменная	Статистика Вальда		ОШ (95% ДИ)
	χ^2	p	
Пиковая систолическая скорость >37 см/сек	7,06	0,008	3,19 (1,36–7,49)
ГИЭ	5,86	0,014	4,76 (1,35–16,67)
Возраст <30 лет	6,31	0,012	7,22 (1,54–33,73)
(Перистальтика)×(Длина матки ≥55мм)	5,91	0,015	3,70 (1,29–10,62)
Константа	5,95	0,015	–

Сочетание (Перистальтика)×(Длина матки ≥55мм) означает, что при длине матки менее 55 мм перистальтика эндометрия не оказывает значимого влияния на имплантацию эмбриона, также как и длина матки не является достаточно точным прогностическим критерием при отсутствии перистальтики эндометрия.

Шанс успешной имплантации эмбриона у женщин моложе 30 лет относительно женщин более старшего возраста составил округленно 7 к 1 (ОШ – 7,22 (95% ДИ: 1,54–33,73)). Шанс успеха процедуры был более чем в 4 раза выше при отсутствии ГИЭ у пациентки (ОШ – 4,76 (95% ДИ: 1,35–16,67)). По двум остальным влияющим переменным (пиковая систолическая скорость и сочетание перистальтики эндометрия с длиной матки) значения отношения вероятностей успешного и неуспешного исхода процедуры сопоставимы. Так, женщины с длиной матки 55 мм и более при наличии перистальтики эндометрия имели в 3,7 раза больше шанс наступления беременности (ОШ – 3,70 (95% ДИ: 1,29–10,62)). Пиковая систолическая скорость в маточных артериях >37 см/сек повышала шанс имплантации эмбриона в 3,1 раза (ОШ – 3,19 (95% ДИ: 1,36–7,49)).

В соответствии со значениями регрессионных коэффициентов наибольший вклад в прогнозирование результатов имплантации эмбриона вносил возраст женщины (b=1,98±0,79) (таблица 5). На втором месте по влиянию на вариацию результирующей переменной – показатель наличия у пациентки ГИЭ (b=-1,58±0,65). Вклад переменной взаимодействия показателей (перистальтика и длина матки ≥55мм) в предсказание результата имплантации также достаточно велик (b=1,31±0,54). Такой прогностический критерий как пиковая систолическая скорость в маточных артериях характеризовался менее выраженным по сравнению с остальными факторами в модели влиянием на исход имплантации эмбриона (b=1,16±0,44).

Таблица 5 – Коэффициенты регрессии переменных, вошедших в многофакторную модель прогнозирования вероятности успешной имплантации эмбриона

Переменная	Коэффициент регрессии	
	b	Стандартная ошибка
Пиковая систолическая скорость >37 см/сек	1,16	0,44
ГИЭ	1,56	0,65
Возраст <30 лет	1,98	0,79
(Перистальтика)×(Длина матки ≥55мм)	1,31	0,54
Константа	-0,74	0,31

После введения в уравнение регрессии полученных коэффициентов оно приняло следующий вид:

y=1,16×ЛМА+1,98×Возраст+1,31×Перистальтика×Длина матки+1,56×ГИЭ–2,33

Далее вероятность успешной имплантации эмбриона (P) рассчитывали по формуле:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-y}},$$

где e – основание натурального логарифма, равное 2,71.

При p>0,50 прогнозировали высокую вероятность наступления имплантации.

Как следует из данных, представленных в таблице 6, при заданном пороговом значении вероятности 0,50 безошибочность полученной регрессионной модели составила 72,7%. Точность прогнозирования успеха имплантации эмбриона в матку – 73,3%.

Таблица 6 – Эффективность модели бинарной логистической регрессии прогнозирования успешной имплантации эмбриона при пороговом значении вероятности 0,50

Параметры точности прогнозирования	%
Успешная имплантация эмбриона	73,3
Неуспешная имплантация эмбриона	72,1
Общая точность	72,7

Оценка качества приближения полученной статистической модели (Omnibus Tests) показала, что общая значимость всей модели высока (χ^2=29,21, p<0,001). Значение χ^2=1,30 в тесте Хосмера-Лемешова, сравнивающем эмпирические и теоретические (предсказанные по модели) частоты, соответствовало уровню значимости p=0,935. Поскольку p>0,050, полученную регрессионную модель можно признать адекватной при установлении пороговой вероятности 0,50.

Поиск оптимального порога классификации (cut-off) с оценкой качества полученной модели выполнен с применением ROC-анализа (рисунок 1). Площадь под ROC-кривой составила 0,76±0,055 (95% ДИ: 0,67–0,85) (p<0,001), что согласно экспертной шкале свидетельствует о хорошей прогностической способности регрессионной модели.

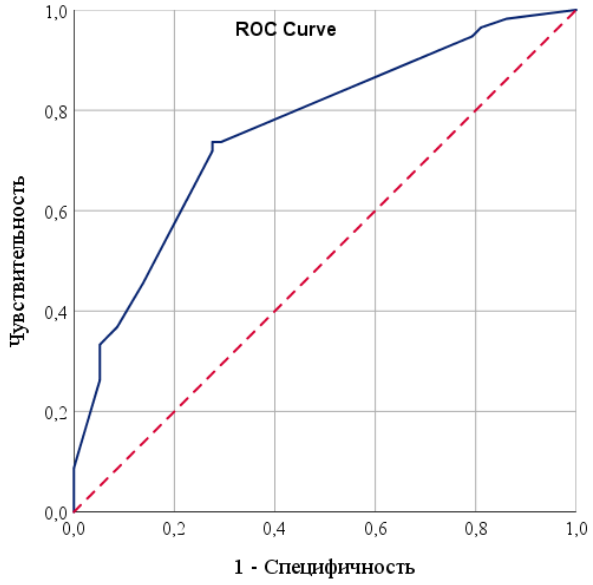


Рисунок 1 – ROC-кривая вероятности успешной и неуспешной имплантации эмбриона

При выборе cut-off ориентировались на оптимальный баланс порогового значения вероятности: максимальное значение суммы и минимальное абсолютное значение

разности чувствительности и специфичности (таблица 7). Данному условию соответствовало значение вероятности равное 0,50: чувствительность в этой точке равна 0,73, специфичность – 0,72.

Таблица 7 – Чувствительность и специфичность для пороговых значений вероятности успешной имплантации эмбриона в матку по разработанной регрессионной модели

Значения порога отсечения вероятности, %	Чувствительность	Специфичность
0,20	0,98	0,14
0,30	0,95	0,21
0,40	0,73	0,71
0,50	0,73	0,72
0,60	0,46	0,86
0,70	0,33	0,95
0,80	0,26	0,95
0,90	0,07	1,00

Результаты ROC-анализа подтвердили хорошую прогностическую способность разработанной модели при пороговом значении вероятности успешной имплантации эмбриона в матку равном 0,5.

Высокие значения показателей диагностической эффективности позволяют оценить качество такой модели как очень хорошее. Подтверждает качество построенной модели и параметр «отношение несогласия» (ОН), который вычислялся как отношение произведения чисел правильно классифицированных наблюдений к произведению чисел неправильно классифицированных случаев. Прогностически значимая модель имеет ОН>1. В нашем случае данный показатель составил 7,12.

Тестирование созданной модели выполнено на независимой выборке, включающей 29 женщин, которым проведен проведена программа ЭКО. Успех процедуры составил 44,8% (13 пациенток). Информационную способность модели на тестовой выборке оценивали по следующим параметрам: прогностическая эффективность в целом, точность прогнозирования успешной и неуспешной имплантации эмбриона. Частоты эмпирических и предсказанных (теоретических) случаев в тестовой выборке представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Распределение эмпирических и теоретических случаев успешной и неуспешной имплантации эмбриона в тестовой выборке женщин

Имплантация эмбриона	Теоретические частоты		Эмпирические частоты
	успешная	неуспешная	
успешная	12	1	13
неуспешная	5	11	16
Всего	17	12	29

В целом по тестовой выборке эффективность прогнозирования составила 79%. Точно предсказаны 92% случаев успешной и 69% случаев неуспешной имплантации эмбриона.

Высокая прогностическая ценность и простота применения предложенной модели позволяют использовать ее в клинической практике с целью определения вероятности наступления клинической беременности в программах ЭКО. Расчеты прогноза на основании полученного в нашем исследовании уравнения логистической регрессии могут быть произведены на персональной ЭВМ в программе MS Office Excel.

Предлагаемый метод обладает доказанной прогностической ценностью в прогнозировании исходов ЭКО и может быть рекомендован к широкому внедрению в практическое здравоохранение, так как не требует существенных материальных затрат и характеризуется простотой применения.

Заключение. В результате проведенного исследования на основании метода логистической регрессии разработан калькулятор прогнозирования вероятности наступления клинической беременности у пациенток в программах ЭКО, внедрение которого в практическое здравоохранение способствует повышению их эффективности.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта.

Литература

1. Adamson, G. D. et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology: world report on assisted reproductive technology, 2011 // Fertility and sterility. – 2018. – Т. 110. – №. 6. – P. 1067–1080.

2. Boivin, J. et al. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care // Human reproduction. – 2007. – Т. 22. – №. 6. – P. 1506–1512.

3. Leijdekkers, J. A. et al. Predicting the cumulative chance of live birth over multiple complete cycles of in vitro fertilization: an external validation study // Human Reproduction. – 2018. – Т. 33. – №. 9. – P. 1684–1695.

4. Турок, И.В. Особенности клинико-анамнестических данных пациенток, находящихся в циклах КО, в зависимости от наличия имплантации // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2022. – Том 12. – № 2. – С. 228–238.

5. Турок, И.В. Результаты ультразвукового исследования у пациенток, находящихся в циклах ЭКО, в зависимости от наличия имплантации // Здравоохранение. Healthcare. – 2022. – Т. 8. – С. 5–15.

PROGNOSTIC MODEL FOR THE PROBABILITY OF CLINICAL PREGNANCY IN PATIENTS IN IVF CYCLES BASED ON THE METHOD OF LOGISTIC REGRESSION

Turok I.V.

Minsk City Gynecological Hospital, Minsk, Belarus

Purpose of the study. Develop and introduce into medical practice a comprehensive program for predicting the likelihood of clinical pregnancy in patients in IVF cycles, based on prognostic factors – clinical history and ultrasound criteria.

Materials and methods. 121 patients in the ART program were examined. According to the results of IVF programs, women were divided into two groups: the first – the main group – consisted of 60 patients in whom clinical pregnancy occurred, the second – the comparison group – consisted of 61 patients in whom clinical pregnancy did not occur.

Results. As a result of the study, a calculator was developed for predicting the likelihood of clinical pregnancy in patients in assisted reproductive technology programs, created in MS Office Excel based on a logistic regression model. The developed regression model [y=1.16×PSV+1.98×Age +1.31×Peristalsis×Uterine length + 1.56×HIE – 2.33] has a

good predictive ability (AUC 0.76±0.055 95% (CI: 0.67–0.85, p < 0.001) The calculator includes indicators such as the woman's age, length of the uterus, the presence of endometrial motility in the patient, deep infiltrative endometriosis (DIE), peak systolic velocity (PSV) in uterine arteries.

Conclusions. The good predictive value and ease of use of the proposed model make it possible to use it in clinical practice to predict the outcomes of in vitro fertilization programs.

Keywords. Predictive model, logistic regression, implantation prediction, in vitro fertilization.

Поступила 14.10.2022

УДК 618.16-002-039.35-036.12:[612.62+618.179]-053.6-055.25

РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ, ПЕРЕНЕСШИХ В ПРЕПУБЕРТАТНОМ ПЕРИОДЕ ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКИЕ РЕЦИДИВИРУЮЩИЕ ВУЛЬВОВАГИНИТЫ

Щитенко Ю.И.

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

Резюме. Целью работы явилось изучение репродуктивного здоровья девочек-подростков, страдающих в препубертатном периоде полового развития хроническими рецидивирующими вульвовагинитами. У 35 девочек-подростков, которые в допубертатном возрасте имели хронические рецидивирующие воспалительные процессы нижнего отдела половых путей, исследованы основные показатели физического и полового развития, менструальной функции, гинекологическая заболеваемость. Установлено, что в подростковом возрасте для обследованных девочек характерны дисгармоничное физическое развитие (у 40,0%), нарушения полового развития (у 25,7%), длительный период становления регулярного менструального цикла (у 32,3%), высокая частота гинекологических заболеваний.

Ключевые слова: препубертатный период, вульвовагинит, репродуктивное здоровье.

Введение. Неспецифические воспалительные процессы нижнего отдела половых путей в препубертатном периоде полового развития являются самыми распространенными гинекологическими заболеваниями (65–70% от всех заболеваний женской репродуктивной системы), встречаются с частотой от 30% до 35%, в 60% случаев носят рецидивирующий характер и трудно поддаются лечению [1].

Перенесенные в детском возрасте, они могут способствовать образованию синехий вульвы и влагалища; возникновению полипов, кондилом; переходу воспалительного процесса на матку и придатки, что в более старшие возрастные периоды ухудшает прогноз в отношении менструальной и репродуктивной функций, являясь одной из причин возникновения бесплодия, невынашивания беременности,

хориоамнионита, внутриутробного инфицирования плода, послеродового эндометрита и др. [2].

Цель исследования: изучить репродуктивное здоровье девочек-подростков, страдающих в препубертатном периоде полового развития хроническими рецидивирующими вульвовагинитами.

Материал и методы исследования. Нами обследованы 35 девочек-подростков, которые в препубертатном периоде полового развития перенесли хронический рецидивирующий вульвовагинит. Исследование проводилось с письменного информированного согласия родителей девочек-подростков.

Исследованы основные показатели состояния репродуктивной системы: физическое и половое развитие, менструальная функция, гинекологическая заболеваемость.

Оценку физического развития проводили по унифицированной методике с использованием антропометрических измерений: роста и массы тела. Половое развитие исследовано на основании измерения основных размеров таза и степени выраженности вторичных половых признаков по Таннеру. Уровень полового развития изучен по степени развития молочных желез (Ma_0–Ma_5), лонного оволосения (P_0–P_5), подмышечного оволосения (Ax_0–Ax_3), состоянию менструальной функции (Me_0–Me_3). Степень развития вторичных половых признаков интегрировалась в половую формулу (Ma, P, Ax, Me) [3]. Менструальный цикл оценивали на основании анализа возраста менархе, особенностей становления ритма, продолжительности цикла, длительности и болезненности менструации.

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета Statistica 10.0, модуля Basic Statistic/Tables. Для представления качественных признаков использовали относительные показатели (доли, %). Для количественных данных первоначально определяли характер распределения (Shapiro-Wilk's W test), с учетом нормального распределения результаты представляли в виде M±s, где M – среднее значение, s – среднеквадратическое отклонение.

Результаты исследования и обсуждение. Оценка физического развития девочек-подростков по данным основных антропометрических показателей показала, что их средний рост составил 162,9±2,7 см, средняя масса тела – 57,6±7,6 кг. Учитывая, что одним из главных показателей физического и полового развития является соотношение массы тела и роста, нами оценена величина индекса массы тела (ИМТ) у обследованных пациенток, которая составила 21,7±2,8.

Физическое развитие у 21 (60,0%) пациентки было гармоничным, у 8 (22,9%) – дисгармоничным за счет превышения массы тела (средняя масса тела – 69,6±2,4 кг, средний ИМТ – 26,3±0,4) и у 6 (17,1%) – за счет снижения массы тела (средняя масса тела – 47,7±1,0 кг, средний ИМТ – 18,0±0,3).

Оценка развития вторичных половых признаков показала нормальную последовательность их появления: у девочек сначала увеличивались молочные железы, затем появлялись волосы на лобке, менархе и подмышечное оволосение.

У 26 (74,3%) девочек половая формула соответствовала возрастным стандартам. Нарушения полового развития выявлены у 9 (25,7%) пациенток, при этом умеренное опережение (раннее телархе, менархе) отмечалось у 5 (14,3%), а умеренное отставание – у 4 (11,4%) девочек-подростков. Низкий балл полового развития был обусловлен недостаточным развитием молочных желез, задержкой оволосения подмышечных впадин, возраста появления менархе и нерегулярным менструальным

циклом. Общий балл полового развития к 17 годам у девочек-подростков с перенесенными в препубертатном периоде полового развития хроническими вульвовагинитами составил 10,9±0,5.

Средний возраст появления менархе у обследованных пациентов – 13,3±0,9 лет. Становление менструального цикла с началом первой менструации наблюдалось лишь у 10 (28,6%) девушек-подростков из общего количества обследованных. В течение первого года менструальный цикл установился у 12 (34,3%) девочек-подростков. Отсутствие регулярного менструального цикла на момент проведения исследования отмечалось у 13 (32,3%) пациенток.

Умеренные менструальные выделения отмечались у 19 (54,3%) девочек-подростков, обильные – у 10 (28,6%), скудные – у 6 (17,1%). Безболезненные менструации были у 21 (60,0%) пациентки, болезненные – у 14 (40,0%).

Продолжительность менструального цикла менее 21 дня имела место у 3 (8,6%) обследованных, от 21 до 35 дней – у 19 (54,3%), свыше 35 дней – у 13 (32,3%). Продолжительность менструального кровотечения до 3-х дней была в 17,1% случаев, от 3 до 5 дней – в 28,6%, от 5 до 7дней – в 25,7%, от 7 дней и более – в 28,6% наблюдений.

Длительное течение воспалительного процесса в детском возрасте способно вызвать изменение функциональной активности в системе «гипоталамус – гипофиз – яичники» в пубертатном периоде, что, в свою очередь, может способствовать возникновению гинекологических заболеваний, определяющих будущее репродуктивного здоровья. Структура гинекологической заболеваемости девочек-подростков, перенесших в допубертатном возрасте хронические рецидивирующие вульвовагигиниты, представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Структура гинекологических заболеваний девочек-подростков, перенесших в допубертатном возрасте хронические рецидивирующие вульвовагигиниты

Гинекологические заболевания	Девочки-подростки, имевшие в препубертатном периоде полового развития хронические рецидивирующие вульвовагиниты (n=35)	
	абс.	%
Вульвовагинит	15	42,9
Сальпингоофорит	6	17,1
Патология шейки матки (эктопия)	8	22,9
Аномальные маточные кровотечения	7	20,0
Гипоменструальный синдром	3	8,6
Альгодисменорея	5	14,3
Опухолевидные образования яичников	4	11,4

Как видно из данных, представленных в таблице 1, девочки-подростки имели высокую гинекологическую заболеваемость, обусловленную, прежде всего, высоким удельным весом воспалительных заболеваний женских половых органов (60,0%), из которых 42,9% составляют вульвовагиниты (неспецифические – 14,3%, специфические – 28,6%). Возбудителями специфического вульвовагинита в 4 (11,4%)

случаях были хламидии, в 5 (14,3%) случаях – грибы рода Candida, в 1 (2,9%) случае – трихомонады.

Причиной заражения инфекциями, передаваемыми половым путем, является, очевидно, раннее начало половой жизни, частая смена половых партнеров, социальная дезадаптация девочек, отсутствие сексуальной грамотности. Так, сексуально-активными были 29 (82,9%) девушек, средний возраст полового дебюта составил 14,5±0,7 лет. Характерен был промискуитет, у каждой второй девушки было не менее 2-х половых партнеров. Средства контрацепции использовали 24 (82,8%) пациентки из 29, при этом презерватив – 14 (58,3%), а прерванный половой акт и ритм метод по календарю, которые не защищают от инфекций, передающихся половым путем, 7 (29,2%) и 3 (12,5%) соответственно.

Среди гинекологических заболеваний отмечается также высокий удельный вес патологии: патология шейки матки (22,9%) и нарушений менструальной функции (42,9%). Опухолевидные образования яичников выявлены у 4 (11,4%) пациенток. Следует отметить, что у 13 (37,1%) девочек зафиксировано несколько гинекологических заболеваний.

Анализ структуры нарушений менструальной функции у подростков показал, что аномальные маточные кровотечения имели место у 7 (20,0%) пациенток, альгодисменорея – у 5 (14,3%), гипоменструальный синдром – у 3 (8,6%). При этом девочки предъявляли жалобы на болезненные, нерегулярные, обильные, продолжительные или скудные, непродолжительные и редкие менструации. Возможно, в основе патогенетических механизмов формирования данной патологии в подростковом возрасте лежат нарушения гормонального статуса (повышение эстрадиола, кортизола, снижение возрастного уровня эстриола), имеющие место при хронических воспалительных процессах вульвы и влагалища на фоне экстрагенитальной патологии в допубертатном возрасте [4].

Заключение. Таким образом, для девочек, страдающих хроническими рецидивирующими вульвовагинитами в препубертатном периоде полового развития, в подростковом периоде характерны нарушения полового развития, длительный период становления регулярного менструального цикла, высокая частота гинекологической заболеваемости, что, несомненно, отражается на процессах становления репродуктивной системы и способствует снижению репродуктивного потенциала.

Это диктует необходимость выделения девочек с хроническими рецидивирующими вульвовагинитами в допубертатном возрасте в группу риска развития нарушений репродуктивной функции в более старшие возрастные периоды и своевременного проведения у них комплексных лечебно-профилактических мероприятий.

Литература

1. Воспалительные заболевания вульвы и влагалища у девочек: прогнозирование и профилактика: монография / А.В. Казакова, Е.В. Уварова, Л.В. Лимарева; под ред. д-ра мед. наук, проф., члена-корреспондента РАН Е.В. Уваровой. – Чебоксары : ИД «Среда», 2020. – 184 с.

2. Мальцева, Л.И. Современные проблемы инфекционной патологии в акушерстве и гинекологии / Л.И. Мальцева // Практическая медицина. – 2010. – № 2 (41). – С. 20–22.

3. Marshall, W. A. Variations In pattern of pubertal changes in girls / W. A. Marshall, J. M. Tanner // Arch. Dis. Child. – 1969. – Vol. 44 (235). – P. 291–303.

4. Анатомо-функциональные особенности репродуктивной системы при вульвовагинитах у часто болеющих детей / Ю.Ю. Чеботарева, З.А. Костоева, А.А. Григорян // Кубанский научный медицинский вестник. – 2013. – № 1. – С. 178–181.

REPRODUCTIVE HEALTH OF ADOLESCENT GIRLS WHO UNDERWENT CHRONIC RECURRENT VULVOVAGINITIS IN THE PUBERTAL PERIOD OF SEXUAL DEVELOPMENT

Shchitenko Yu.I.

Vitebsk State Order of Friendship of Peoples Medical University, Vitebsk, Belarus

The aim of the work was to study the reproductive health of adolescent girls suffering from chronic recurrent vulvovaginitis in the prepubertal period of sexual development. In 35 adolescent girls who had chronic recurrent inflammatory processes of the lower genital tract at prepubertal age, the main indicators of physical and sexual development, menstrual function, and gynecological morbidity were studied. It has been established that in adolescence, the examined girls are characterized by disharmonious physical development (in 40.0%), disorders of sexual development (in 25.7%), a long period of formation of a regular menstrual cycle (in 32.3%), and a high incidence of gynecological diseases.

Key words: prepubertal period, vulvovaginitis, reproductive health.

Поступила 20.09.2022

УДК [616-036.88-053.3+618.39]:578.825.11/.12

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ И ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ НА ПРИВЫЧНОЕ НЕВЫНАШИВАНИЕ И МЛАДЕНЧЕСКУЮ СМЕРТНОСТЬ

Юркевич Т.Ю.[1], Прибушеня О.В.[1], Клецкий С.К.[2], Рагимова Н.И. [1]

[1] Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
[2]УО Белорусский государственный медицинский университет,
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. В период с 1999 года по 2020 год в городе Минске было зарегистрировано 37 случаев врожденной цитомегаловирусной инфекции с летальным исходом и ни одного случая врожденной герпетической инфекции (как моноинфекции). В 2005 и 2010 годах отмечено наибольшее количество – 6 случаев врожденной цитомегаловирусной инфекции соответственно. С 2015 по 2017 год – по 1 случаю. Нами была рассчитана и проанализирована доля смертности от врожденной цитомегаловирусной инфекции в структуре младенческой смертности в г. Минске. Установлено, что наибольшая смертность от врожденноой цитомегаловирусной инфекции была в 2010 году и составила 4% от всех причин. В периоды с 2001 по 2003, с 2007 по 2009, с 2018 по 2020 годы случаи летального исхода от врожденной цитоплазменной инфекции не регистрировались. Проведенное нами исследование показало, что инфицирование герпесом в группе привычного невынашивания не отличается во всех возрастных группах (p>0,05). К 30 годам практически 80% женщин из группы привычного невынашивания имеют IgG-антитела к вирусу простого герпеса. При сравнении частоты инфицирования в группе привычного невынашивания Ig G-антитела к цитомегаловирусу

имеются у 100% женщин в возрасте 41–45 лет, однако эти показатели достоверно не отличаются от возрастной группы 36–40 лет – 95,7% ($p>0,05$). Достоверные различия по частоте IgG-антител к цитомегаловирусу получены только при сравнении возрастных групп 26–30 лет и 31–35 лет ($t=2,97$ $p<0,05$). Антитела выявлены у 37 (66,1%) и у 44 (74,6%) женщин соответственно. При анализе серологического статуса здоровых женщин в группе сравнения нами установлено, что к 31–35 годам 68% имеют антитела к цитомегаловирусу и 75% к вирусу простого герпеса.

Ключевые слова: беременность, врожденная цитомегаловирусная инфекция, вирус простого герпеса, герпетичекая инфекция, антитела.

Введение. Инфекции во время беременности влияют не только на мать, но нередко могут передаваться внутриутробно плоду и новорожденному. Инфекции, поражающие как мать, так и плод, могут быть вызваны бактериями (бледная трепонема, микобактерия туберкулеза, листерия, боррелия), вирусами (цитомегаловирус (ЦМВ), вирусы коксаки А и В, энтеровирус, эковирус, вирусы гепатита В и С, вирус простого герпеса (ВПГ), ветряной оспы, иммунодефицита человека, парвовирус В-19, гриппа, лимфоцитарного хориоменингита, вирус кори, свинки, полиомиелита, краснухи, вирус Зика), а также простейшими микроорганизмами (токсоплазма, плазмодии).

Важно учитывать, что женщина может заразиться не только во время беременности, но и незадолго до ее наступления [1]. Слабое воздействие в предимплантационном периоде и более выраженное действие во время эмбрионального и плодового периодов часто приводит к выкидышу, преждевременным родам, задержке роста плода или мертворождению, формированию тяжелых врожденных пороков развития (ВПР).

Наличие беременности повышает риск для жизни матери в случаях серьезных инфекционных заболеваний, например птичьего гриппа, новой короновирусной инфекции (COVID-19) [2, 3]. Влияние инфекции на течение беременности обусловлено не только тяжестью и продолжительностью, вызванной ею лихорадки, но и сроком гестации, на котором произошло инфицирование.

Инфекция во время беременности имеет более тяжелое последствие для плода, когда она возникает на ранних сроках гестации, поскольку в первом триместре может нарушаться органогенез, во втором и третьем триместрах вызывает неврологические нарушения или задержку роста плода. Внутриутробное заражение может быть заподозрено при ультразвуковом исследовании (УЗИ). Задержка роста плода, повышенная эхогенность кишечника, внутричерепные или внутрипеченочные кальцификаты, гидроцефалия, микроцефалия, изолированный асцит, перикардиальные или плевральные выпоты или неиммунные водянки являются косвенными маркерами инфицирования. В то же время врожденные инфекции могут носить бессимптомный характер и никак не проявляться в дородовом периоде.

К семейству герпесвирусов относятся ЦМВ и ВПГ. Эти вирусы способны вызывать ВПР и тяжелое внутриутробное инфицирование плода, и их относят к TORCH-инфекции. Инфекция, вызванная ВПГ, является одной из наиболее распространенных инфекций, передающихся половым путем, среди женщин репродуктивного возраста. По оценкам, им страдают около 2–3% беременных женщин. Вертикальная передача во время беременности встречается редко, менее чем в 1% случаев, но для женщин с активными проявлениями или бессимптомным выделением вируса риск вертикальной передачи во время родов высок. У новорожденных с ВПГ могут развиться тяжелые последствия, такие как диссеминация, заболевания

центральной нервной системы и кожи, глаз, рта/слизистых, или привести к смерти новорожденного. Врожденная ЦМВ инфекция – самая частая инфекция в мире. Она выявляется у 0,6%–0,7% новорожденных [4]. Еще несколько десятков лет тому назад от тяжелой врожденной ЦМВ инфекциии погибало до 30% младенцев [5].

Цель исследования: провести анализ младенческой смертности от врожденной ЦМВ и герпетической инфекций и оценить инфицированность ЦМВ женщин репродуктивного возраста, в том числе и с осложненным акушерским анамнезом (привычное невынашивание беременности и бесплодие).

Материалы и методы исследования. Для решения поставленных задач был проведен анализ ретроспективных данных по частоте и структуре врожденной ЦМВ инфекции и герпетической инфекции (ГИ) в г. Минске за период 1999–2020 гг. по результатам заключений патологоанатомического вскрытия городского патологоанатомического бюро г. Минска. Показатели рождаемости и младенческой смертности по годам в г. Минске взяты из статистических сборников «Демографический ежегодник Республики Беларусь» национального статистического комитета Республики Беларусь и официальных статистических сборников Министерства здравоохранения республики Беларусь «Здравоохранение в Республике Беларусь».

Для оценки иммунологического статуса на ЦМВ была сформирована группа женщин с привычным невынашиванием беременности (ГН) (n=164), группа женщин с бесплодием (ГБ) (n=32) на основании ретроспективных данных о пациентах Республиканского центра «Брак и семья» с отделением вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) за период 2020–2021гг. Группу сравнения (n=134) составили женщины, беременность которых завершилась физиологическими родами в 2020 году в РНПЦ «Мать и дитя». Эти женщины были обследованы во время беременности на ТОРЧ-инфекции в женской консультации по месту жительства, и информация о результатах обследования была внесена в их обменную карту (форма №113/у-07). Для оценки иммунологического статуса на ВПГ была сформирована группа женщин с привычным невынашиванием беременности (ГН) (n=153), группа женщин с бесплодием (ГБ) (n=38), группа сравнения (n=82).

Невынашивание беременности по критериям ВОЗ – самопроизвольное прерывание беременности, которое заканчивается рождением незрелого и нежизнеспособного плода при сроке до 22 недель беременности, либо рождением плода массой 500 грамм, а также самопроизвольное прерывание 3-х и / или более беременностей до 22 недель (привычное невынашивание). В Республике Беларусь к привычному выкидышу относят случаи самопроизвольного последовательного прерывания беременности 2 и более раз.

Бесплодие – заболевание, характеризующееся невозможностью достичь клинической беременности после 12 месяцев регулярной половой жизни без контрацепции вследствие нарушения способности субъекта к репродукции.

Статистический анализ полученных данных выполнен при помощи компьютерного пакета программ STATISTICA (версия 6,0), а также Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA). Применялись непараметрические методы описательной статистики: определение медианы, верхнего и нижнего квартиля – Median [IQR]

Результаты исследования и их обсуждение. Нами были проанализированы результаты заключений патологоанатомического вскрытия городского патологоанатомического бюро г. Минска за период 1999–2020 гг. Выявлено 61 случай врожденной

внутриутробной инфекции, в том числе токсоплазменной – 21 (34,4%), ЦМВ инфекции 37 (60,7%) и по 1 (1,6%) случаю смешанной токсоплазменно-ЦМВ, токсоплазменно-герпетической и ЦМВ-герпетической соответственно. Ни одного случая за анализируемый период смертности от врожденной ГИ как моноинфекции отмечено не было.

Средний срок гестации, на котором произошло родоразрешение при врожденной ЦМВ инфекции, – 32,8 недели. Беременность закончилась антенатальной гибелью плода в 6 (16,2%) случаях. Из них 3 случая антенатальной гибели произошло в сроке доношенной беременности. Средний срок антенатальной гибели плода составил 33,8 недель гестации. Прерывание беременности по медицинским показаниям было выполнено в одном случае.

Распределение случаев врожденной ЦМВ инфекции по годам было следующим: в 1999 году – два случая, в 2000 году – пять, в 2004 году – два, в 2005 году и в 2010 году по шесть случаев, в 2011 году – четыре, 2012– два, в 2013 году – один, в 2014 – три, с 2015 по 2017 годы по одному случаю в год. Случаи врожденной ЦМВ инфекции не были зарегистрированы в 2001–2003 годах, в период с 2007 по 2009 годы, а также с 2018 по 2020 годы.

Доля смертности от врожденной ЦМВ инфекции в структуре младенческой смертности в г. Минске за период с 1999 по 2020 гг. представлена на рисунке 1, выражена в процентах.

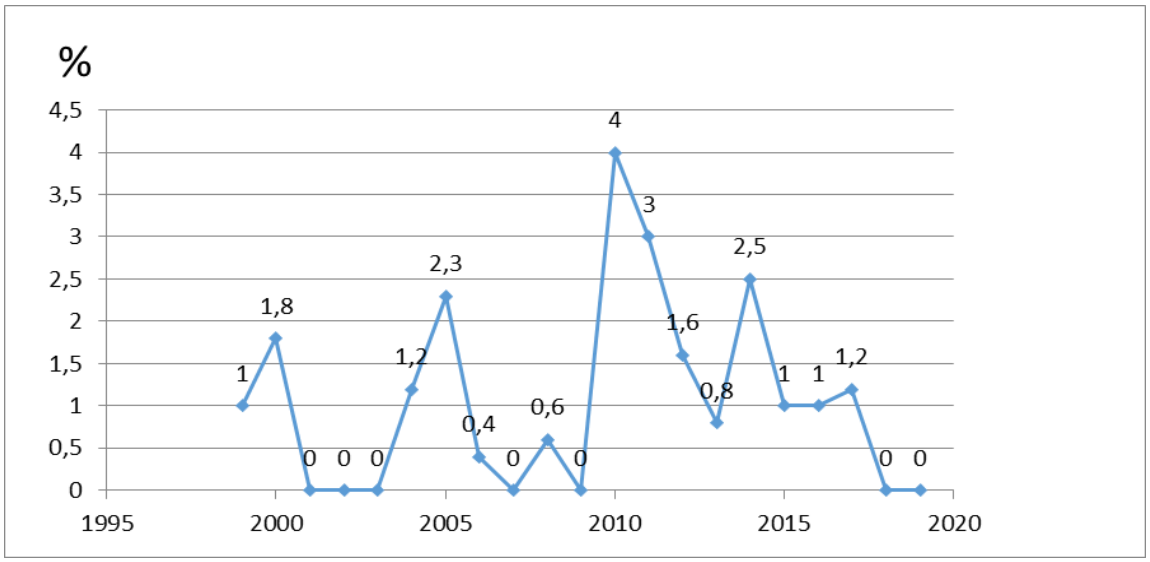


Рисунок 1 – Доля смертности от врожденной ЦМВ инфекции в структуре младенческой смертности в г. Минске

Из представленного графика видно, что наибольший подъём отмечен в 2010 году и составил 4%. В периоды с 2001 по 2003 год, в 2007 и 2009 годах, с 2018 по 2020 годы случаи летального исхода от врожденной ЦМВ инфекции не регистрировались. Отмеченный после 2010 года тренд на снижение доли смертности от врожденной ЦМВ инфекции вплоть до ее отсутствия с 2018 по 2020 годы подтверждает нашу гипотезу о положительном влиянии введенного обязательного скрининга беременных на TORCH-инфекцией в 2012 и проведение как первичной, так и вторичной медицинской профилактики рождения детей с ВПР, связанными с внутриутробным инфицированием, включая прерывание беременности.

Мы предположили, что привычное невынашивание беременности может быть связано с внутриутробным инфицированием. С целью исключения или подтверждения

этой гипотезы нами была проведена оценка иммунологического статуса на ЦМВ у женщин с привычным невынашиванием беременности и бесплодием. Результаты серологического исследования перенесенной ЦМВ инфекции у женщин ГН, ГБ и группы сравнения представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Серологическое исследование на ЦМВ инфекцию, %

Антитела	Группа сравнения (n=134)	Группа с невынашиванием беременности (n=164)	Группа с бесплодием (n=32)	Достоверность различий
IgM	4 (3,0±1,47)	3 (1,8±1,05)	0	p>0,05
IgG	131 (97,8±1,28)	123 (75,0±3,38)*	28 (87,5±5,58)	t=6,3, p<0,05.

При проведении сравнительного анализа частоты типоспецифических антител иммуноглобулина G (IgG) к ЦМВ установлено значимое увеличение в группе сравнения по сравнению с ГН, t=6,3, p<0,05. Между ГБ и ГН достоверных различий не установлено.

Результаты серологического исследования перенесенной ГИ у женщин ГН, ГБ и группы сравнения представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Серологическое исследование на ГИ, %

Антитела	Группа сравнения (n=82)	Невынашивание беременности (n=153)	Бесплодие(n=38)	Достоверность различий
IgM	1 (1,2±1,21)	5 (3,3±1,44)	1 (2,6±2,53)	p>0,05
IgG	57 (69,5±5,08)	113 (73,9±3,55)	30 (78,9±6,61)	p>0,05

Как видно из таблицы 2 при проведении сравнительного анализа антител между ГБ и ГН и группой сравнения достоверных различий не установлено.

Оценка связи между иммунологическим статусом и возрастом в группе женщин с привычным невынашиванием представлены в таблицах 3 и 4 соответственно.

Таблица 3 – Распределение по возрасту в группе невынашивания с серологическими маркерами на ЦМВ инфекцию (n=164), %

Возраст	IgM, n (%)	IgG, n (%)	Достоверность различий
20–25 (n=16)	0	11 (68,8±11,59)	p>0,05
26–30 (n=56)	1 (1,8±1,77)	37 (66,1±6,33)	p>0,05
31–35 (n=59)	2 (3,4±2,36)	44 (74,6±5,67)	t=2,97, p<0,05
36–40 (n=23)	0	22 (95,7±4,25)	p>0,05
41–45 (n=10)	0	10 (100,±0,00)	p>0,05

Приведенные в таблице 3 данные свидетельствуют, что инфицирование ЦМВ практически не отличается во всех возрастных группа (p>0,05). При сравнении частоты инфицирования в ГН Ig G-антитела к ЦМВ имеются у 100% женщин в 41–45 лет, однако достоверно не отличались от возрастной группы 36–40 лет. Достоверные различий получены только при сравнении возрастной группы 26–30 лет и 31–35 лет t=2,97, p<0,05. Таким образом, к возрасту 31–35 лет антитела присутствуют у ¾ женщин из ГН в анамнезе.

Таблица 4 – Распределение по возрасту в группе невынашивания с серологическими маркерами на ГИ (n=153), %

Возраст	IgM, n (%)	IgG, n (%)	Достоверность различий
20–25 (n=15)	0	10 (66,7±12,17)	p>0,05
26–30 (n=54)	3 (5,6±3,12)	42 (77,8±5,66)	p>0,05
31–35 (n=54)	0	38 (70,4±6,21)	p>0,05
36–40 (n=26)	0	17 (65,4±9,33)	p>0,05
41–45 (n=7)	1 (14,3±13,23)	5 (71,4±17,08)	p>0,05

Приведенные в таблице 4 данные свидетельствуют, что инфицирование герпесом не отличается во всех возрастных группа (p>0,05). К 30 годам практически 80% женщин из ГН инфицировано ГИ.

Оценка связи между иммунологическим статусом и возрастом в группе сравнения представлены в таблицах 5 и 6 соответственно.

Таблица 5 – Распределение по возрасту в группе сравнения с серологическими маркерами на ЦМВ инфекцию (n=134), %

Возраст	Ig M, n (%)	IgG, n (%)	Достоверность различий
20–25 (n=18)	0	12 (66,7±11,11)	p>0,05
26–30 (n=31)	0	20 (64,5±8,59)	p>0,05
31–35 (n=51)	3 (5,9±3,29)	35 (68,6±6,49)	p>0,05
36–40 (n=29)	0	15 (51,7±9,28)	p>0,05
41–45 (n=5)	1 (20,0±1,79)	3 (60,0±21,91)	p>0,05

В группе сравнения инфицирование ЦМВ не отличается во всех возрастных группах (p>0,05). Из данных, приведенных в таблице, следует, что в среднем у 68% женщин имеются антитела к ЦМВ.

Таблица 6 – Распределение по возрасту в группе контроля с серологическими маркерами на ГИ (n=82), %

Возраст	IgG, n (%)	Ig M, n (%)	Достоверность различий
20–25 (n=12)	6 (50,0±14,43)	0	p>0,05
26–30 (n=15)	10 (66,7±12,17)	0	p>0,05
31–35 (n=37)	28 (75,7±7,05)	2 (54,1±3,71)	p>0,05
36–40 (n=17)	13 (76,4±10,20)	0	p>0,05
41–45 (n=1)	0	1 (100±0,00)	

При анализе серологического статуса здоровых женщин в группе сравнения нами установлено, что к 31–35 годам 75% имеют антитела к ВПГ.

Согласно литературным данным, ЦМВ принадлежит к роду вирусов из подсемейства Betaherpesvirinae семейства Herpesviridae. Передается половым путем или при контакте с инфицированной кровью, слюной или мочой. Таким образом, существует риск инфицирования, в том числе при переливании крови и трансплантации органов. Инкубационный период ЦМВ составляет 28–60 дней, в среднем 40 дней. В ответ на инфекцию в организме вырабатываются антитела Ig M, которые исчезают в течение 30–60 дней. Виремию можно обнаружить через 2–3 недели после первичной инфекции. После первого эпизода ЦМВ остается латентно в клетках-хозяевах.

Повторная инфекция может возникнуть после реактивация латентного вируса. В редких случаях рецидивирующая ЦМВ-инфекция может возникать путем инфицирования новым штаммом вируса.

Первичный ЦМВ инфекция у беременных обычно протекает бессимптомно, лишь 10% женщин отмечают мононуклеозоподобный синдром. Таким образом, нередко заподозрить перенесенную инфекции возможно только по признакам инфицирования плода, выявленным при рутинном УЗИ.

Распространенность как первичной, так и рецидивирующей инфекции у беременных колеблется от 0,7% до 4% при первичной инфекции и до 13,5% при рецидивирующей инфекции [6, 7].

Вертикальный путь передачи ЦМВ может произойти в результате трансплацентарного инфицирования после первичной или рецидивирующей ЦМВ инфекции, а также при контакте с содержащими вирус выделениями из половых путей во время родов или во время грудного вскармливания. На ранних сроках беременности ЦМВ обладает тератогенным потенциалом для плода, может привести к грубым нарушениям в головном мозге. Позднее во время беременности, когда структуры головного мозга сформированы и происходит миелинизация, можно увидеть поражения без пороков развития коры головного мозга.

ЦМВ является наиболее распространенной врожденной инфекцией, встречающейся у 0,2–2,2% всех новорожденных и ведущей причиной врожденной тугоухости [8]. Высокий уровень врожденной ЦМВ инфекции – 1–5% регистрируется в популяциях с высоким уровнем распространенности инфекции, где наличие IgG – антител 80% и выше среди населения, например в Индии, Бразилии [9]. В высокоразвитых странах несмотря на высокий уровень серопревалентности частота врожденной инфекции значительно ниже 0,2–0,4%, например в Италии и Японии.

Согласно нашему исследованию, только 68% беременных женщин к 31–35 годам имеют антитела к цитомегаловирусу. Таким образом, каждая третья беременная имеет риск первичного инфицирования ЦМВ во время беременности.

При первичной материнской ЦМВ-инфекции риск передача плоду составляет от 20% в первом триместре и до 75% к концу беременности [10]. Из 100 инфицированных внутриутробно плодов после первичной инфекции, у 10% будут признаки и симптомы ЦМВ инфекции при рождении и у 58% из них разовьются тяжелые последствия. Приблизительно 30% тяжело инфицированных младенцев умирают. При рождении у 80–90% бессимптомное течение, но у 8–15% из них также со временем будут наблюдаться менее выраженные последствия перенесенной внутриутробной инфекции, например – изолированное нарушение слуха [6].

Частота тяжелых инфекций плода намного ниже после рецидивирующей материнской инфекции, чем после первичного заражения. Вертикальная передача после рецидива инфекции составляет 0,1–1%. Младенцы, инфицированные после реактивации ЦМВ у матери, обычно не имеют симптомов при рождении. Врожденная потеря слуха является наиболее тяжелым последствием вторичной инфекции.

ЦМВ инфекция, приобретенная в результате контакта плода с инфицированным выделениями из цервикального канала матери или новорожденного с грудным молоком, как правило, протекает бессимптомно и не связано с тяжелым неонатальным последствием.

Соблюдение профилактических гигиенических мероприятий, таких как мытье рук после контакта с детской слюной или мочой, является важным и простым способом

снижения риска для передачи вируса особенно для беременных женщин, у которых уже есть ребенок в возрасте до 3-х лет. Прерывание беременности по медицинским показаниям также в настоящее время является альтернативой пролонгированию. В настоящее время имеется ряд сообщений об успешном использовании валацикловира при первичной инфекции для снижения риска передачи трансплацентарной ЦМВ-инфекции во время беременность в ряде клинических исследований [8, 11].

Инфекция ВПГ, передающаяся половым путем, широко распространена во всем мире, особенно среди женщин детородного возраста. ВПГ является ДНК-вирусом отряда Herpesvirales семейства Herpesviridae. ВПГ имеет 2 подтипа: вирус простого герпеса 1 (ВПГ-1) и ВПГ-2. Эти два подтипа дифференцируются гликопротеинами на липидной двухслойной оболочке. Гликопротеин G1 связан с ВПГ-1, а гликопротеин G2 связан с ВПГ-2. Хотя каждый из них является отдельным вирусом, они имеют некоторые схожие антигенные компоненты, так что антитела, которые реагируют на один тип, могут «нейтрализовать» другой. По оценкам ВОЗ, около 3,7 миллиарда человек в возрасте до 50 лет (67%) в мире инфицированы ВПГ-1. И 491 миллион человек в возрасте от 15 до 49 лет (13%) в мире поражены ВПГ-2. Большинство из этих людей не знают, что они заразились вирусом, и только примерно 10–15% сообщают о наличии у них инфекции. Другим фактором недооценки распространенности генитального герпеса является то, что ВПГ-1 также может вызывать генитальное заболевание.

ВПГ передается от человека к человеку через прямой контакт. Вирус, который контактирует со слизистой оболочкой или поврежденной кожей, инициирует инфекцию. Инкубационный период длится 2–12 дней; в этот период вирус ВПГ размножается в дерме и эпидермисе. Эта репликация приводит к разрушению клеток и воспалению. Затем вирус становится латентным в сенсорных ганглиях и периодически реактивируется либо клинически бессимптомно, либо рецидивирующими язвенными поражениями. Рецидивы и субклинические выделения гораздо чаще встречаются при генитальной инфекции ВПГ-2, чем при генитальной инфекции ВПГ-1.

При первичной инфекции на момент вспышки не существует типоспецифических антител IgG к ВПГ-1 или ВПГ-2. Это указывает на то, что пациент не подвергался предварительному воздействию ВПГ. При беременности частота возникновения новой инфекции ВПГ-1 и ВПГ-2 составляет примерно 2%. Частота заражения в течение триместров распределяются равномерно. В нашем исследовании достоверного различия по наличию IgG – антител к ВПГ в разных возрастных группах, начиная с 20–25 лет, у беременных женщин из группы сравнения не наблюдалось ($p>0,05$). В возрастной группе 31–35 год антитела были обнаружены у 75% беременных женщин. Таким образом, у каждой четвертой беременной возможно ожидать первичный эпизод герпеса.

Клиническая картина первичного ВПГ во время беременности аналогична таковой у небеременных. Как и в небеременном состоянии 90% поражений у пациенток с рецидивом заболевания во время беременности вызываются ВПГ-2, который оказывает потенциальное негативное воздействие на новорожденного.

Существует несколько путей передачи ВПГ от матери к плоду. ВПГ может передаваться ребенку вертикально до, во время или после родов, хотя в большинстве случаев происходит интранатальная передача.

Приблизительно 5% всех случаев инфицирования ВПГ у новорожденных являются результатом внутриутробной передачи. При первичном инфицировании возникает транзиторная виремия. ВПГ имеет потенциал для гематогенного распространения в плаценту и к плоду. Гематогенное распространение может привести

к ряду признаков, сходных с другими инфекциями TORCH (токсоплазмоз, другие инфекции, краснуха, цитомегаловирус и простой герпес), такими как микроцефалия, микрофтальмия, внутричерепные кальцификаты и хориоретинит.

Интранатальный путь передачи является причиной 90% неонатальной инфекции и происходит при прохождении младенца через инфицированные родовые пути. Частота интранатальной передачи инфекции зависит от типа клинической инфекции ВПГ. Более низкие показатели отмечаются при наличии защитных материнских антител, проникающих через плаценту. От 75% до 90% детей с неонатальным ВПГ рождаются от первично инфицированных ВПГ матерей. Так при первичной инфекции ВПГ частота передачи 50%, при непервичной инфекции – 33%, рецидивирующая инфекция или бессимптомное выделение – 0–4% [12].

Постнатальная передача ВПГ может происходить при контакте с инфициро ванными родителями или медицинскими работниками и составляет 5% случаев.

У новорожденных ВПГ инфекции могут быть классифицированы как диссеминированное заболевание (25%); заболевания центральной нервной системы (30%); и заболевания, ограниченные кожей, глазами или ртом (45%). За последние два десятилетия смертность снизилась до 30% для диссеминированных заболеваний и 4% для заболеваний центральной нервной системы. Примерно 20% пораженных новорожденных будут иметь долгосрочные неврологические последствия [12].

Назначение ацикловира после 32 недель беременности для лечения активной инфекции ВПГ, а также у беременных с рецидивирующим генитальным герпесом и родоразрешение путем кесарева сечения у беременных женщин, у которых к моменту родов имеются активные очаги поражения, позволяют снизить неонатальную заболеваемость и смертность от герпеса [12, 13].

Заключение. С 1999 года по 2020 год ни одного случая врожденной ГИ с летальным исходом в г. Минске не было зарегистрировано.

В 2018, 2019 и 2020 годах не было зарегистрировано летальных исходов от врожденной ЦМВ инфекций, что может быть итогом введения обязательного скрининга беременных на TORCH-инфекцией в 2012 году, а также активного проведения профилактических и лечебных мероприятий врожденной ЦМВ инфекции и ГИ.

При анализе серологического статуса здоровых женщин в группе сравнения нами установлено, что к 31–35 годам 68% имеют антитела к ЦМВ и 75% к ВПГ. Риск первичной инфекции во время беременности сохраняется примерно у каждой четвертой беременной женщины, а это значит, что присутствует резерв для реализации врожденной инфекции.

Врачи-акушеры-гинекологи должны сосредоточиться на профилактике первичной ЦМВ инфекции и распознавании первичной генитальной инфекции ВПГ, особенно ее бессимптомной формы.

Литература

1. Krull, E., et al., Congenital toxoplasmosis after adalimumab treatment before pregnancy // J Obstet Gynaecol Res. – 2021. – 47(11): p. 4055–4059.

2. Bonney, E.A., Alternative theories: Pregnancy and immune tolerance // J Reprod Immunol. – 2017. – 123: p. 65–71.

3. Di Toro, F., et al., Impact of COVID-19 on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis // Clin Microbiol Infect. – 2021. – 27(1): p. 36–46.

4. Kenneson, A., Cannon, M.J., Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection // Rev Med Virol. – 2007. – 17(4): p. 253–76.

5. Stagno, S. and R.J. Whitley, Herpesvirus infections of pregnancy. Part I: Cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infections // N Engl J Med. – 1985. – 313(20): p. 1270–4.

6. Buxmann, H., et al., Primary Human Cytomegalovirus (HCMV) Infection in Pregnancy // Dtsch Arztebl Int. – 2017. – 114(4): p. 45–52.

7. Dollard, S.C., S.D. Grosse, and D.S. Ross, New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection // Rev Med Virol. – 2007. – 17(5): p. 355–63.

8. Leruez-Ville, M., et al., Cytomegalovirus infection during pregnancy: state of the science // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2020. – 223(3): p. 330–349.

9. Lanzieri, T.M., et al., Systematic review of the birth prevalence of congenital cytomegalovirus infection in developing countries // Int J Infect Dis. – 2014. – 22: p. 44–8.

10. Pass, R.F., Anderson, B., Mother-to-Child Transmission of Cytomegalovirus and Prevention of Congenital Infection // J Pediatric Infect Dis Soc. – 2014. – 3 Suppl 1: p. S2–6.

11. Codaccioni, C., et al., Case report on early treatment with valaciclovir after maternal primary cytomegalovirus infection // J Gynecol Obstet Hum Reprod. – 2019. – 48(4): p. 287–289.

12. Urato, A.C., ACOG Practice Bulletin No. 220: Management of Genital Herpes in Pregnancy // Obstet Gynecol. – 2020. – 136(4): p. 850–851.

13. Senat, M.V., et al., Prevention and management of genital herpes simplex infection during pregnancy and delivery: Guidelines from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF) // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2018. – 224: p. 93–101.

ASSESSMENT OF THE IMPACT OF CYTOMEGALOVIRUS AND HERPETIC INFECTION ON RECURRENT PREGNANCY LOSS AND INFANT MORTALITY

Yurkevich T.Y.[1], Pribushenya O.V.[1], Kletskij S.K.[2], Ragimova N.I.[1]

[1] State institution «Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child»,
[2] Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

In the city of Minsk, from 1999 to 2020, 37 cases of congenital cytomegalovirus infection with a fatal outcome were registered. There were no cases of congenital herpetic infection (as a monoinfection) with a fatal outcome during this period. In 2005 and 2010, the largest number was noted – 6 cases of congenital cytomegalovirus infection with a fatal outcome, respectively. From 2015 to 2017 – 1 case each. We calculated and analyzed the share of mortality from congenital cytomegalovirus infection in the structure of infant mortality in Minsk. It was found that the highest mortality from congenital cytomegalovirus infection was in 2010 and amounted to 4% of all causes. In the periods from 2001 to 2003, from 2007 to 2009 and from 2018 to 2020, there were no cases of death from congenital cytoplasmic infection. Our study showed that herpes infection in the miscarriage group does not differ in all age groups ($p>0.05$). By the age of 30, almost 80% of women from the miscarriage group have IgG antibodies to the herpes simplex virus. When comparing the frequency of infection in the miscarriage group, Ig G-antibodies to cytomegalovirus are present in 100% of women aged 41-45 years. However, these indicators do not significantly differ from the age group of 36–40 years old – 95.7% ($p>0.05$). Significant differences in the frequency of IgG antibodies to cytomegalovirus were obtained only when comparing the age groups of 26–30 years and 31–35 years ($t=2.97$ $p<0.05$). Antibodies were detected in 37 (66.1%) and 44 (74.6%) women, respectively. When analyzing the serological status of healthy women in the comparison group, we found that by the age of 31–35, 68% have antibodies to cytomegalovirus and 75% to herpes simplex virus.

Keywords: pregnancy, congenital cytomegalovirus infection, herpes simplex virus, herpetic infection, antibodies, infection.

Поступила 13.10.2022

НЕОНАТОЛОГИЯ И ПЕДИАТРИЯ

УДК 616.94-053.1:[616.98:579.862.1]+616.831.9-002.3+616.71-018.46-002

РАННИЙ ВРОЖДЁННЫЙ СЕПСИС, ВЫЗВАННЫЙ STREPTOCOCCUS AGALACTIAE, ГНОЙНЫЙ МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТ, ГЕМАТОГЕННЫЙ ОСТЕОМИЕЛИТ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Артёмчик Т.А. [1], Горбич О.А. [2], Ластовка И.Н. [1], Симаченко О.В. [1], Кривенок Д.В. [3], Галушина В.И. [1], Ладик Е.В. [1]

[1] Белорусский государственный медицинский университет,
[2] УЗ «1-я городская клиническая больница»,
[3] Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. В данной статье представлено описание клинического случая врожденного сепсиса, вызванного стрептококковой инфекцией группы В, у доношенного новорожденного с менингоэнцефалитом и гематогенным остеомиелитом. Изложена тактика ведения, обследования и успешной терапии пациента. Кроме того, проведен литературный обзор классификации сепсиса у детей в соответствии с современными данными.

Ключевые слова: сепсис, менингоэнцефалит, остеомиелит, Streptococcus agalactiae, классификация сепсиса.

Введение. *Streptococcus agalactiae* является частой причиной тяжелых инвазивных бактериальных инфекций у новорождённых и протекает с развитием пневмонии, менингита и сепсиса. Редкими проявлениями поздней инфекции являются: отит, конъюнктивит, артрит, поражения кожи и остеомиелит [1]. По данным литературы, гнойный менингит/энцефалит относится к частым клиническим проявлениям Streptococcus agalactiae инфекции (32,8%). Гематогенный остеомиелит возникает гораздо реже (3,5%) [2].

Цель исследования: представить случай Streptococcus agalactiae – инфекции у доношенного новорожденного, манифестировавшей у доношенного новорожденного в виде гнойного менингоэнцефалита и гематогенного остеомиелита.

Материалы и методы исследования. Проведён ретроспективный анализ медицинской карты стационарного пациента, анализ данных литературы по изучаемой проблеме.

Результаты исследования и их обсуждение. Согласно данным медицинской документации, ребёнок (девочка) родился от первой беременности, первых срочных родов. Оценка по шкале Апгар 8/8. Вес при рождении составил 3090 г, рост – 52 см. Из

акушерского анамнеза матери известно, что период беременности протекал без осложнений.

История настоящего заболевания: на 3-й день жизни состояние ребенка резко ухудшилось. Наблюдались отказ от груди, обильное срыгивание непереваренным молоком, отмечалось напряжение и выбухание большого родничка (размер 1,0 см на 1,0 см), температура тела повысилась до 37,5°С, появились тонико-клонические судороги, что и послужило поводом для выполнения люмбальной пункции и перевода в отделение анестезиологии и реанимации.

Новорожденному было проведено комплексное лабораторное и инструментальное обследование, которое включало в себя общий анализ крови, биохимический анализ крови, определение уровня прокальцитонина, посев крови на стерильность, люмбальную пункцию с исследованием спинномозговой жидкости, посев спинномозговой жидкости, рентгенографию органов грудной клетки, нейросонографию, допплерометрию сосудов головного мозга, магнитно-резонансную томографию.

При исследовании в спинномозговой жидкости было выявлено наличие белка 5,9 г/л, цитоз 9642 клеток, из них нейтрофилы 9353 клетки (97%), глюкоза 1 ммоль/л.

При клиническом осмотре, на основании присутствовавшей неврологической симптоматики, изменений в ликворе выставлен предварительный диагноз: «Гнойный менингит, менингоэнцефалит?». Назначена антибактериальная терапия: меропенем в дозе 40 мг/кг 3 раза в сутки и ванкомицин 10 мг/кг 3 раза в сутки в течение 10 дней. Дозы антибактериальных средств соответствуют рекомендованным к использованию дозировкам у данной возрастной группы детей при менингите [3]. В комплексной терапии назначено противосудорожное лекарственное средство: фенобарбитал 5 мг/кг 1 раз в сутки.

Согласно действующему клиническому протоколу «Оказание медицинской помощи в неонатологии» №34 стартовой антибактериальной терапией у новорождённых является аминопенициллин с клавулановой кислотой в комбинации с аминогликозидами или цефалоспорины 3-го поколения в комбинации с аминогликозидами [4]. Кроме того, по данным литературы, использование антибактериальной схемы, содержащей бета-лактамы, является эффективной и экономически выгодной в сравнении со схемой меропенем + ванкомицин [5]. На сегодняшний день сохраняется высокая чувствительность Streptococcus agalactiae к бензилпенициллину, амоксициллину и ванкомицину. Отдельные авторы указывают на снижение резистентности к макролидам (клиндамицин, эритромицин) с 47,0% до 30,0%, в то время как резистентность к аминогликозидам, особенно амикацину, возросла с 6,4% до 8,8%. У 0,3% изолятов Streptococcus agalactiae описана высокая резистентность к гентамицину [6].

В общем анализе крови у описываемого пациента на 3-й день жизни отмечалась лейкопения ($6{,}26\times10^9$/л), нейтрофиллёз (61%) и лимфопения (13,6%). На 5-й день жизни был выявлен лимфоцитоз ($26{,}41\times10^9$/л), сдвиг формулы влево (4% юные нейтрофилы и 65% сегментоядерные нейтрофилы), сохранялась лимфопения (11,8%), отмечалась тромбоцитопения (119×10^9/л). К 7-му дню жизни была замечена положительная динамика: снижение уровня лейкоцитов ($17{,}18\times10^9$/л), сохраняющиеся изменения в уровнях сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов с тенденцией к их нормализации (57% и 25,2% соответственно). Описываемые параметры представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Изменение параметров в общем анализе крови при развитии патологического состояния в раннем неонатальном периоде

Показатель	1 день жизни	3 день жизни	5 день жизни	7 день жизни	Медиана значений
Эритроциты, $\times 10^{12}$/л	5,7	5,13	3,9	4,05	4,52
Гемоглобин, г/л	205	180	138	143	159
Тромбоциты, $\times 10^{9}$/л	274	174	119	163	146,5
Лейкоциты, $\times 10^{9}$/л	19,44	6,26	26,41	17,18	16,34
Базофилы, %	–	1	0,3	–	0,65
Эозинофилы, %	1,9	0,5	0,2	4,8	0,35
Нейтрофилы юные, %	–	–	4	–	–
Нейтрофилы палочкоядерные, %	1	6	6	1	6
Нейтрофилы сегментоядерные, %	72	61	65	57	63
Лимфоциты, %	22,5	13,6	11,8	25,2	12,7
Моноциты, %	3,9	11	13,1	12,9	12,05

В биохимическом анализе крови отмечался рост уровня СРБ (33,17 мг/л) с 3-го дня жизни. На 5-й день жизни его уровень составил 317,26 мг/л. На 7-е сутки отмечалось снижение данного показателя (94,96 мг/л). Уровень прокальцитонина на 5-й день жизни составил 73,5 нг, на 7-й день жизни – 17,36 нг. Средние уровни СРБ и прокальцитонина составили 111,37±79,29 мг/л и 45,43±28,07 нг/мл соответственно.

На фоне проводимой антибактериальной терапии в течение раннего неонатального периода была отмечена положительная динамика клинических и лабораторных показателей воспалительного ответа.

На 5-й день жизни был получен результат посева крови на стерильность: обнаружен Streptococcus agalactiae чувствительный к ампициллину, цефтриаксону, клиндамицину, линезолиду, ванкомицину, цефотаксиму, эритромицину, моксифлоксацину, тейкопланину, тигециклину. Данный патоген проявлял устойчивость к гентамицину, тетрациклину. Посев спинномозговой жидкости роста не дал.

С целью исключения поражения лёгких была проведена обзорная рентгенография органов грудной клетки. Согласно полученным результатам: лёгочные поля без видимых патологических теней. Корни структурны. Тень средостения и сердца не расширена. Купола диафрагмы дифференцируются. Синусы свободны.

Учитывая сохраняющуюся неврологическую симптоматику, на 8-й день жизни была проведена нейросонография, которая выявила признаки перенесённой внутриутробной инфекции в виде утолщения стенок боковых желудочков мозга с удвоением контура борозд, кровоизлияние в сосудистое сплетение левого бокового желудочка, повышение скорости артериального и венозного кровотока и кистозную дегенерацию в субкортикальных областях.

Таким образом, на основании клинических проявлений нейроинфекции, воспалительных изменений в крови и спинномозговой жидкости, выявления в крови

Streptococcus agalactiae, данных нейросонографии был выставлен диагноз: «Ранний врождённый сепсис, гнойный менингоэнцефалит».

На 11-й день жизни для дальнейшего наблюдения и лечения ребенок был переведен на второй этап выхаживания. При переводе состояние пациента характеризовалось как средней степени тяжести, обусловленное основным заболеванием. Судорог не регистрировалось, сознание сохранено. Крик средней силы. Мышечный тонус и двигательная активность снижены. Физиологические рефлексы снижены. Вес 3175 грамм (прибавка в весе 85 грамм). Сосёт через соску сцеженное грудное молоко и смесь до 70–80 мл, не срыгивает. Кожа и видимые слизистые розовые, чистые. Отделяемого из глаз нет, зев спокоен. В лёгких дыхание проводится во все отделы, хрипов нет. Частота дыхания 44 в минуту. Тоны сердца ритмичные, громкие. Частота сердечных сокращений 132 в минуту. Пупочная ранка чистая. Живот мягкий, перистальтика прослушивается. Печень +2,0 см, селезёнка не увеличена. Стул был, диурез достаточный.

При осмотре ребёнка на 13-й день жизни выявлен крупноразмашистый тремор рук, снижение двигательной активности, умеренная гипотония, гипорефлексия. Появилась выраженная отёчность правой ноги (колено и бедро в большей степени), снижение объёма движений и болезненность в коленной суставе. В связи с этим ребёнок проконсультирован детским хирургом. Выставлен диагноз: «Острый гематогенный остеомиелит дистального метаэпифиза правого бедра». В связи с развитием гематогенного остеомиелита рекомендовано продлить прием антибактериальной терапии до 21 дня в сочетании с противосудорожной терапией.

При анализе результатов общего анализа крови выявлено снижение уровня эритроцитов и гемоглобина, что свидетельствует о развитии анемии легкой степени смешанного генеза. Нарастание уровня тромбоцитов можно трактовать как реактивный тромбоцитоз. Данные изменения в гемограмме могут говорить в пользу длительного воспалительного процесса в организме ребенка (таблица 2).

Таблица 2 – Изменение параметров в общем анализе крови при развитии патологического состояния в позднем неонатальном периоде

Показатель	12 день жизни	23 день жизни	33 день жизни	42 день жизни	47 день жизни
Эритроциты, $\times 10^{12}$/л	4,22	3,63	3,54	2,98	3,08
Гемоглобин, г/л	153	130	121	100	103
Тромбоциты, $\times 10^{9}$/л	587	632	659	639	661
Лейкоциты, $\times 10^{9}$/л	14,21	26,65	22,79	11,34	13,13
Базофилы, %	-	1	-	-	1
Эозинофилы, %	2	3	2	4	3
Нейтрофилы палочкоядерные, %	10	3	5	5	3
Нейтрофилы сегментоядерные, %	40	49	39	32	28
Лимфоциты, %	42	36	43	52	60
Моноциты, %	6	7	11	7	5

В биохимическом анализе крови на 21 день жизни отмечался резкий подъем уровня С-реактивного белка (48,5 мг/л), который сохранялся до 23 дня жизни (19,1 мг/л). При этом уровень прокальцитонина оставался в пределах нормальных значений (таблица 3).

Таблица 3 – Динамика изменения значений СРБ и прокальцитонина в крови

Показатель	13 день	15 день	21 день	23 день	33 день	42 день	47 день
СРБ (мг/л)	4,4	2,8	48,5	19,1	0,7	0,5	3,5
Прокальцитонин (нг.)	0,11	Без увеличения в динамике					

При исследовании спинномозговой жидкости воспалительные изменения сохранялись в течение полутора месяцев. Данные представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Динамика изменения параметров в спинномозговой жидкости на фоне проводимой антибактериальной терапии

Показатели СМЖ	13 день	23 день	29 день	34 день	41 день
Цитоз	304	198.7	95	70	46
Нейтрофилы	30%	38%	34%	26%	13%
Белок	1,72	1,43	1,62	1,64	1,24

В связи с нарастанием воспалительных маркеров крови было принято решение о пересмотре антибактериальной терапии с назначением цефепима в дозе 50 мг/кг 3 раза в день на 21 день (рисунок 1).

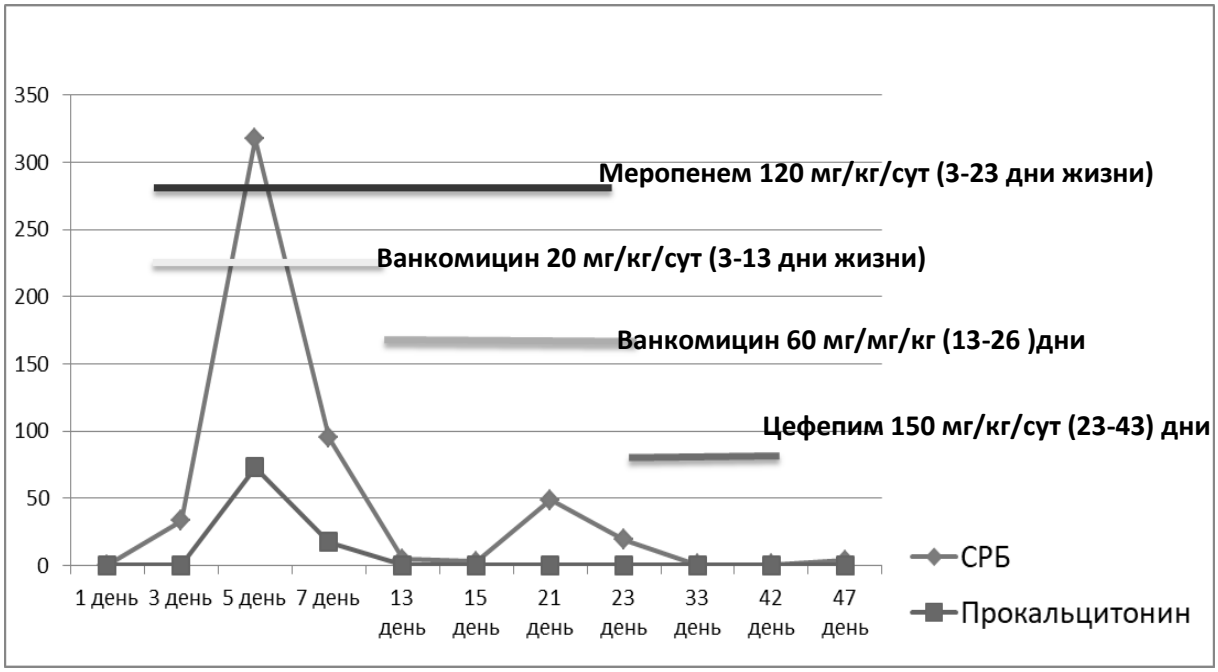


Рисунок 1 – Динамика воспалительных маркёров крови (СРБ и прокальцитонина), спинномозговой жидкости на фоне антибактериальной терапии

По результатам мониторинга нейросонографии выявлены эхо-признаки вентрикулита, асимметрия боковых желудочков головного мозга. В динамике отмечалась субкортикальная энцефаломаляция справа.

По результатам магнитно-резонансной томографии отмечались МРТ-признаки кистозно-атрофической трансформации в обеих гемисферах большого мозга как следствие перенесенной нейроинфекции, диффузного расширения наружного субарахноидального пространства, асимметричного расширения больших желудочков.

Консультация невролога позволила выявить последствия перенесенной нейроинфекции, задержку моторного развития, синдром церебральной ишемии.

Ребёнок выписан в 1 месяц и 17 дней в удовлетворительном состоянии с весом 4500 грамм (+1410 грамм) под наблюдение участкового педиатра и невролога по месту жительства.

Учитывая клинические проявления, лабораторные и инструментальные изменения в состоянии здоровья новорожденного был выставлен диагноз: «Врождённый сепсис, вызванный Streptococcus agalactiae, в форме септикопиемии (острый гнойный менингоэнцефалит, острый гематогенный остеомиелит)».

Согласно литературным данным, сепсис известен с глубокой древности. Данный термин в практическое применение ввёл Аристотель. Гиппократ называл сепсис «гнилокровием» и долгое время именно так именовали все формы сепсиса. Но в 19 веке произошёл существенный прорыв как в знаниях, так и в терминологии сепсиса. Описана роль первичного очага инфекции в развитии сепсиса, выявлена связь микроорганизмов и сепсиса. Появились такие понятия как септикопиемия (образование гнойных метастазов при сепсисе), септицемия (сепсис без гнойных метастазов) [7]. Начали вводиться различные классификации сепсиса: по течению, по локализации первичного очага, по виду возбудителя и др. Однако данные классификации не помогали в клинической диагностике сепсиса. В 1992 году на конференции Американского колледжа пульмонологов и Общества специалистов экстренной медицины была предложена клиническая классификация сепсиса, которая вводила понятия: синдром системного воспалительного ответа (ССВО), сепсис, тяжёлый сепсис и септический шок (так называемая классификация сепсис-1). В 2001 году были предложены расширенные критерии ССВО с сохранением всех понятий классификации 1992 года (сепсис-2). В 2013 году произошёл переломный момент в современной дефиниции сепсиса и септического шока. В очередной раз была высказана мысль о недостатках показателей ССВО для определения сепсиса, а в качестве одного из критериев предложено рассматривать органную дисфункцию. Концепция диагностики сепсиса изменилась. В 2016 году экспертами Европейского общества интенсивной терапии были даны понятия: сепсис, органная дисфункция, септический шок, с соответствующими данным понятиям критериями [8, 9].

Стоит также отметить, что в МКБ–10 сепсис классифицируется по этиологическому принципу, отдельно выделена септицемия и сепсис новорождённого (ранний и поздний) [8, 10].

Оперируя данными актуальных классификаций, в данном клиническом случае установлен ранний врождённый сепсис, вызванный Streptococcus agalactiae, гнойный менингоэнцефалит и гематогенный остеомиелит.

Заключение. В статье был представлен клинический случай тяжелого течения раннего врождённого сепсиса, вызванного Streptococcus agalactiae с первичным очагом инфекции в виде гнойного менингоэнцефалита и метастатическим пиемическим очагом

в виде гематогенного остеомиелита. Клиническая картина и выставленный диагноз соответствуют критериям врождённого сепсиса. Детальное лабораторное и инструментальное исследование, адекватно подобранная схема лечения антибактериальными лекарственными средствами и коррекция дозы в совокупности с комплексной симптоматической терапией позволили добиться благоприятного исхода у пациента. Данный клинический случай иллюстрирует актуальность изучения данного инфекционного заболевания в раннем неонатальном периоде, а также позволяет задуматься о необходимости усовершенствования методов профилактики Streptococcus agalactiae у новорожденных.

Литература

1. Beal, S. Antenatal prevention of neonatal group B streptococcal infection / S. Beal, S. Dancer // Rev Gynaecol Perinatal Practice. – 2006. – 6. – P. 218-225.
2. Streptococcus agalactiae late-onset neonatal infections in Barcelona 1996-2010 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov. – Дата доступа: 05.04.2022.
3. Справочник лекарственных препаратов [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.vidal.by. – Дата доступа: 11.05.2022.
4. Клинический протокол «Диагностика, реанимация и интенсивная терапия в неонатологии»: утверждён Министерством здравоохранения Республики Беларусь от 28.01.2011 № 81. – Минск, 2011. – 163 с.
5. Астапов А.А. Инструкция по применению «Метод этиотропного лечения бактериальных менингитов у детей 1-го года жизни» / А.А. Астапов, О.Н. Романова, А.А. Ластовка. – Минск: БГМУ, 2018. – 4 с
6. Changing Epidemiology of Group B Streptococcus Susceptibility to Fluoroquinolones and Aminoglycosides in France [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov. – Дата доступа: 23.05.2022.
7. Никонов, В.В., Соколов, А.С., Феськов, А.Э. Сепсис от древности до современности. Взгляд сквозь века / В.В. Никонов, А.С. Соколов, А.Э. Соколов // Медицина неотложных состояний. – 2017. – № 3. – С. 73-81.
8. Муздубаева, Б.Т. Современная классификация сепсиса / Б.Т. Муздубаева // Вестник КазНМУ. – 2017. – № 1. – С. 126-128.
9. Семенов, В.М. Сепсис : учебн.-метод. пособие / В.М. Семёнов, А.Т. Щастный, В.В. Горбачёв [и др.]; под ред. В.М. Семёнова. – Витебск: ВГМУ, 2020. – 122 с.
10. Ткаченко, А.К. Неонатология : учебник / А.К.Ткаченко [и др.] ; под ред. А.К. Ткаченко, А. А. Устинович. – Минск :Вышэйшая школа, 2021. – 575 с.

STREPTOCOCCUS AGALACTIAE EARLY-ONSET NEONATAL SEPSIS, BACTERIAL MENINGOENCEPHALITIS, HEMATOGENOUS OSTEOMYELITIS. CLINICAL CASE

Artiomchik T.A.[1], Gorbich O.A.[2], Lastovka I.N. [1], Simachenko O.V. [1], Krivyonok D.V. [1], Galushina V.I. [1], Ladik E.V. [1]

[1] Belarusian State Medical University,
[2]1-st Municipal Clinical Hospital,
Minsk, Belarus

This article describes a clinical case of early-onset sepsis caused by group B streptococcal infection in a full-term newborn with meningoencephalitis and hematogenous osteomyelitis. Authors show the actuality of this problem. They pay attention on

management, diagnostic issues and proper antibacterial treatment of such patients. In addition, a literature review of sepsis classification in children was given.

Keywords: sepsis, meningoencephalitis, osteomyelitis, Streptococcus agalactiae, sepsis classification.

Поступила 23.09.2022

УДК [616.98:578834.1]:616.831-005.1-053.31

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ВНУТРИЧЕРЕПНОГО КРОВОИЗЛИЯНИЯ У НОВОРОЖДЕННОГО, АССОЦИИРОВАННОГО С КОВИД-ИНФЕКЦИЕЙ

Богданович И.П.[1], Жевнеронок И.В.[2], Медведева Е.С.[1], Козыревич М.А.[2]

[1] Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
[2] Государственное учреждение образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме: Инфекция COVID-19 в период беременности может вызвать осложнения не только у беременной женщины, но и оказать влияние на развивающийся плод. Воздействуя мультисистемно, COVID-19 затрагивает в том числе и центральную нервную систему, провоцируя возникновение внутримозгового кровоизлияния. Неспецифичность проявления осложнений инфекции затрудняет постановку диагноза. Нарушения в неврологическом статусе в острый период заболевания не позволяют прогнозировать развитие внутримозгового кровоизлияния и их исходы. Нейровизуализация помогает в быстрой диагностике данного осложнения центральной нервной системы. Настороженность врачей в отношении возможных церебральных нарушений у детей будет способствовать своевременному оказанию квалифицированной медицинской помощи, уменьшению инвалидизирующих последствий и улучшению качества жизни пациентов.

Ключевые слова: беременные женщины, COVID-19, внутримозговое кровоизлияние, новорожденные.

Введение. Короновирусная инфекция, именуемая COVID-19, впервые зафиксированная в Ухане (Китай) в декабре 2019 года, быстро распространялась по всему миру, имела атипичное течение и отличалась от известных ранее инфекционных заболеваний. 31.01.2020 года COVID-19 был внесен в перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих, а 11.03.2020 года по заключению Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) принял масштабы пандемии, когда число подтвержденных случаев превысило 100 000. Распространение инфекции в дальнейшем привело к появлению COVID-19 у беременных, и в настоящее время накапливаются данные о рожденных детях, антенатальный период которых протекал на фоне материнской инфекции COVID-19 [1].

Воздействуя на организм беременной, инфекция может косвенно вызывать такие грозные осложнения у новорожденного, как внутримозговое кровоизлияние, что является чрезвычайно важной и актуальной проблемой в связи с высоким риском инвалидности, которые влечет за собой. В настоящее время немногочисленные исследования посвящены данной проблеме. Имеющиеся сведения о возможных последствиях для плода от этого заболевания основываются лишь на небольшом числе описанных случаев [2].

Цель исследования: привлечь внимание врачей-педиатров и врачей-неврологов к вопросу особенностей течения неонатального периода у детей, рожденных от матерей, перенесших COVID-19 в период беременности.

Материалы и методы исследования. Проанализировали доступные данные медицинской литературы о внутримозговом кровоизлиянии у новорожденных в раннем неонатальном периоде от матерей, переболевших COVID-19 в период беременности.

В статье представлен клинический случай, демонстрировавший осложнение у новорожденного, вызванного короновирусной инфекцией, перенесенной матерью в период беременности. Ребенок проходил повторные курсы лечения в РНПЦ «Мать и дитя» в 2022 году. Случай внутримозгового кровоизлияния был подтвержден МРТ-исследованием.

Результаты исследования и их обсуждение. Беременность – это особое состояние, которое может оказывать значительное влияние на биологические системы организма женщины. Важно акцентировать, что в период беременности организм женщины приобретает изменения в иммунной системе, чтобы не произошло отторжение плода. Эти изменения в основном приводят к подавлению материнской иммунной системы. С этих позиций беременные женщины считаются уязвимыми к инфекционным заболеваниям, а первичный контакт с вирусом может давать серьезные последствия для плода, включая поражение нервной системы.

На сегодняшний день вопрос о внутриутробной передаче короновирусной инфекции остается до конца не изученным, но очевидным является то, что она осложняет течение беременности, вызывая преждевременные роды, а у новорожденных – дистресс плода и полиорганную недостаточность, описываются редкие случаи гибели плода, осложнения различных органов и систем, в том числе центральной нервной системы [3].

Исследование, проведенное в парижском университете Сакле, впервые подтвердило трансплацентарную передачу COVID-19 от матери к ребенку в третьем триместре беременности. Доказательством послужило МРТ, проведенное на 11-й день жизни новорожденного, демонстрировавшее двухсторонний глиоз перивентрикулярного вещества головного мозга [4].

Тридцать семь исследований включили в общей сложности 302 новорожденных от матерей с COVID-19. Из исследований, предоставивших данные, было 210 доношенных и 65 недоношенных новорожденных. Из детей, родившихся живыми от матерей с COVID-19, пять новорожденных находились сразу в критическом состоянии, у одного из них развилось желудочное кровотечение и рефрактерный шок с последующим летальным исходом. Вторым сложным случаем был недоношенный новорожденный с развитием клиники диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Третий новорожденный умер в первые дни от синдрома полиорганной недостаточности. При этом образцы этих троих детей были отрицательными на обнаружение РНК SARS-CoV-2. Четвертый новорожденный

перенес пневмонию и нуждался в респираторной поддержке с проведением ИВЛ. У данного ребенка был тесный контакт с матерью, и образец материала из зева на COVID показал положительный результат, хотя образцы пуповинной крови и плаценты, взятые при рождении, были с отрицательными результатами обследования [5].

В семнадцати исследованиях сообщалось о сборе образцов амниотической жидкости, пуповинной крови, плаценты, грудного молока, и все они дали отрицательный результат. Исследованы 302 новорожденных от матерей с COVID-19, из которых у 219 детей были взяты образцы из носоглотки после рождения, из них лишь у 11 были положительные результаты. В двух исследованиях сообщалось о высоких уровнях IgM у новорожденных с отрицательным результатом теста на SARS-CoV-2, и эти данные, поскольку вероятность передачи IgM через плаценту отсутствует, свидетельствуют о вертикальном пути передачи [6].

Центральная нервная система является одной из потенциальных мишеней вируса COVID-19, и в начале пандемии сообщалось о разрушительных неврологических последствиях инфекции. Одним из механизмов, с помощью которых вирус может вызвать повреждение нескольких органов и систем, – это связанная с COVID-19 коагулопатия, при которой сначала отмечается повышение уровня D-димера и фибриногена с последующими тромбозами, а в ряде случаев паренхиматозными кровоизлияниями [6]. Частота внутричерепных кровоизлияний, связанных с COVID-19, выше, по сравнению с другими респираторными вирусами, такими как вирус гриппа. Имеются сообщения в литературе о случаях кровоизлияния у детей, связанных с COVID-19, например, описывается клинический случай у новорожденного недоношенного со сроком гестации 33 недели, у которого были обнаружены двусторонние кортикальные кровоизлияния, при этом был отрицательный тест ПЦР на COVID-19, но материнская сыворотка была положительной на IgG белка S1 и N-белка SARS-CoV-2 [6].

Также имеются сообщения о пяти исследованиях, в которых описываются взрослые пациенты с одновременным сочетанием ишемического инсульта и внутричерепным кровоизлиянием.

По мере увеличения срока беременности и роста плода изменяется не только иммунитет беременной, но и работа дыхательной системы: изменяется кровообращение, снижается функциональный остаточный объем легких. Происходят также и гормональные изменения в организме беременной женщины, что также способствует более тяжелому течению COVID, чем у небеременной. Увеличение давления на диафрагму по мере роста плода делает дыхание более поверхностным, а присоединение COVID-инфекции способствует увеличению гипоксии беременной, что в свою очередь сказывается на поступление кислорода плоду посредством маточно-плацентарного кровотока [7].

Недавние исследования показали, что SARS-CoV-2 атакует гемоглобин бета-цепи, отщепляя железо от порфирина, тем самым, снижая транспорт кислорода и углекислого газа, способствуя нарушению снабжения кислородом [8], что приводит к тяжелой полиорганной недостаточности у новорожденных [3].

До настоящего времени патогенез повреждений, связанный с этим вирусом не достаточно изучен. Существует мнение, что вирус SARS-CoV-2 попадает в клетку присоединением белка-пепломера к рецептору ангиотензин-превращающего фермента второго типа. Входу в клетку также способствует предварительная преактивация

пепломера фурином, которая отсутствует у других вирусов семейства SARS. После присоединению к рецептору вирус SARS-CoV-2 использует рецепторы клетки и эндосомы для дальнейшего распространения [9].

Установлено, что цитокиновый шторм – неконтролируемое воспаление с повышением многочисленных маркеров воспаления (СРР, интерлейкин-6, итерферон-гамма и др.), а не сам вирус может непосредственно воздействовать на плод и вызывать повреждения [4], приводящие к полиорганной недостаточности, в том числе поражению нервной системы [9]. В исследованиях показано, что вирусы и бактериальная инфекция могут способствовать развитию ишемического инсульта и кровоизлияния, вызванных различными механизмами, включая повреждения эндотелия, вероятно, связанного с протромболитическим эффектом воспалительной реакции [9]. Хотя многое еще не известно о новом короновирусе, прослеживается связь между COVID-19 и цереброваскулярными заболеваниями.

Поражения центральной нервной системы также могут быть последствием мультивоспалительного синдрома, при котором поражаются сразу несколько систем детского организма. Дети, рожденные от матерей с COVID-19 инфекцией в период беременности, требуют особо пристального внимания, так как перинатальный период может осложняться разнообразным спектром нарушений, включая поражение нервной системы. Перинатальные поражения головного мозга у детей представляют собой многообразную группу нарушений нервной системы, включающую травматические повреждения, гипоксически-ишемические повреждения, инфекционные поражения мозга и/или его оболочек, врожденные аномалии развития мозга, дисметаболические поражения ЦНС [10]. Вероятно, что инфекция COVID-19 на поздних сроках беременности чаще приводит к преждевременным родам из-за увеличения риска развития гипоксии. При этом известно, что в независимости от причины гипоксии вторично будут возникать расстройства дыхательной и сердечно-сосудистой деятельности, которые усугубляют нарушения обменных процессов и увеличивают расстройства центральной и периферической гемодинамики, создавая предпосылки к внутричерепному кровоизлиянию [11].

Центральная нервная система защищена от инфекций благодаря многим факторам, в том числе гематоэнцефалическим барьером и иммунологическим надзором посредством резидентных иммунных клеток (микроглии) и патрулированию Т-клеток памяти, которые проникают через мозговое сосудистое сплетение и мигрируют в цереброспинальную жидкость, чтобы затем достичь лимфы [12]. Однако SARS CoV-2 демонстрирует нейротропизм [13], используя моноциты СД11, из-за их способности проникать в центральную нервную систему и способствует различным осложнениям, включая ишемический инсульт и развитие внутричерепного кровоизлияния [12].

В диагностике повреждения головного мозга неоценимую роль играет МРТ-исследование, поскольку в неонатальном периоде очаговые церебральные симптомы могут быть невыраженными. Клиническая картина при внутричерепных кровоизлияниях может быть без четкого нарушения сознания с минимальной симптоматикой до грубого неврологического дефицита с развитием судорог, угнетения сознания разной степени тяжести, цереброваскулита, энцефалита и т.д. Все эти нарушения появляются тогда, когда иммунная система начинает атаковать нервные клетки собственного организма в условиях гипоксемии и нарушений гомеостаза. Повышается активность свертывающей системы крови. Именно поэтому повышается

вероятность тромбообразования, которое в свою очередь может привести к инсульту или инфаркту [14].

Данные о тяжести состояний новорожденных от матерей с COVID-19 в период беременности варьируют.

Клиническое наблюдение, проведенное в РНПЦ «Мать и дитя», подтверждает данные мировой литературы о взаимосвязи перенесенной в период беременности SARS-CoV-2 и поражением центральной нервной системы новорожденного, высокой вероятности внутримозгового кровоизлияния.

Доношенный мальчик родился от II беременности, протекавшей на фоне инфекции COVID-19 в сроке 20–21 неделю гестации, маловодия, с последующим развитием угрозы преждевременных родов в 24–25 недель, кольпита в 38 недель, хронической гипоксии плода, нарушения МППК 1б степени. Также отмечалась экстрагенитальная патология: миопия средней степени, первичный гипотиреоз, хронический пиелонефрит (ремиссия), роды в 40–41 неделю путем операции экстренного кесарева сечения. Масса при рождении 2670 г, рост 50 см, окружность головы 31 см, окружность груди 31 см, оценка по шкале Апгар 8/8 баллов. При рождении состояние средней тяжести, и через 4 часа 15 минут после рождения развилась отрицательная динамика в виде нарастания дыхательной недостаточности и кислородозависимости. Ребенок переведен в реанимационное отделение в тяжелом состоянии, заинтубирован, переведен на ИВЛ. При поступлении отмечалась выраженная десквамация кожных покровов с участками мацерации. Начата инфузионная терапия, антибактериальная терапия. Глюкоза крови при поступлении 1 ммоль/л. К концу первых суток жизни отмечался выраженный гипертермический синдром, нестабильная гемодинамика. Выполнялась кардиотоническая поддержка, коррекция антибактериальной терапии. В связи с рефрактерной гипогликемией, потребностью в высоких дозах кардиотонических препаратов, проведен курс гормонотерапии. Кардиотоническая поддержка продолжалась 3-е суток. Со вторых суток отмечался парез кишечника, налажено парентеральное питание. Ребенок находился на ИВЛ в течение 4 суток и в течении последующих 7 суток был кислородозависим. Проведена коррекция гипоальбуминемии. На 9-е сутки жизни впервые развились тонико-клонические судороги, билатеральные, преимущественно слева, купировались диазепамом. В последующем судороги повторялись. Проведена люмбальная пункция для исключения энцефалита, субдурального кровоизлияния. Назначена противосудорожная терапия. Несмотря на проводимую терапию, сохранялась судорожная готовность с периодическими эпизодами клонических судорог унилатерально (левой половины тела).

На этапе лечения в реанимационном отделении при проведении нейросонографии в 1-е сутки жизни отмечался отек мозговой ткани, изменения церебральной гемодинамики с высоким индексом резистентности. Нейросонография, проведенная на 4-е и 7-е сутки, показала положительную динамику с уменьшением отека головного мозга, но по данным доплерографии сохранялось изменение артериального кровотока (вазопарез, гиперволемия). На 9-е сутки по результатам нейросонографии впервые выявлены признаки ишемического поражения мозговой ткани в лобной области, проекции мозолистого тела – зоне кровоснабжения передней мозговой артерии.

ПЦР-диагностика цитомегаловируса, герпеса, COVID-19 показала отрицательные результаты.

По результатам исследования цереброспинальной жидкости выявлены высокие значения белка при нормальном цитозе: цитоз 5×10^6 (100% лимфоциты), глюкоза 5,4 ммоль/л, общий белок 7,6 г/л.

По данным рентгенограммы, выполненной на 3-й день жизни новорожденного, выявлена врожденная пневмония, по данным ЭХО-КГ – функционирующие фетальные коммуникации (ОАП, ООО).

В связи с повторными приступами судорог для дальнейшего обследования и лечения ребенок на 17-е сутки жизни переведен в РНПЦ «Мать и дитя».

При поступлении в неврологическом статусе отмечен низкий мышечный тонус, высокие рефлексы, повышенная рефлекторная возбудимость в виде тремора подбородка и верхних конечностей, спонтанный рефлекс Моро.

При проведении лабораторных исследований выявлены изменения в гемостазиограмме (снижение АЧТВ до 28,7 сек. при норме 34–48 сек, АЧТВ (ratio) – 1 при норме 1,3–2,3, ПВ 11,9 сек. при норме 14–33 сек, МНО 1,019 при норме 1,18–2,6), повышениие Д-димеров до 319 нг/мл (референтные значения не более 250 нг/мл), нормальный уровень прокальцитонина – 0,05 ng/ml ((норма 0–0,5 ng/ml).

В биохимическом анализе крови имело место повышение щелочной фосфатазы до 620 Ед/л (референтные значения 95–383 Ед/л), повышение IgG до 11,2 г/л (норма 2,6–7,8 г/л). Выявлены признаки субклинического гипотиреоза (ТТГ 6,3 мМЕ/л (норма 0,4–4,2 мМЕ/л).

По результатам контрольной нейросонографии на 20-й день жизни, выявлены ишемические изменения субкортикальных отделов медиальной поверхности правого полушария с изменениями парасагитальной области (ишемический некроз?). По доплерографии отмечен артериальный кровоток по типу гипоперфузии и снижение скорости кровотока по венозному руслу.

С учетом неврологического статуса, приступов судорог, результатов нейросонографии выполнено МРТ головного мозга, при котором обнаружены МР-признаки кистозно-глиозных изменений в левой лобной и правой лобно-теменной областях головного мозга вследствие перенесенного кровоизлияния. (рисунок 1 а, б, с).

В условиях отделения проводилась терапия, включающая нейропротекторное, противосудорожное лечение, коррекцию гормонального статуса. Спустя 3–5 дней отмечалась положительная динамика: судороги купировались, в неврологическом статусе появились новые двигательные навыки, ребенок стал удерживать голову в горизонтальном положении, гулить, отвечать на улыбку. Далее был выписан с рекомендацией повторного планового лечения.

При повторном поступлении в отделение в возрасте 2-х месяцев и 6 дней в неврологическом статусе сохранялся сниженный мышечный тонус, недостаточно группировался при тракции за руки, появилась пирамидная недостаточность в конечностях, сухожильно-периостальные рефлексы высокие с расширением рефлексогенных зон без разницы сторон. В настоящее время продолжает проходить курсы восстановительного лечения.

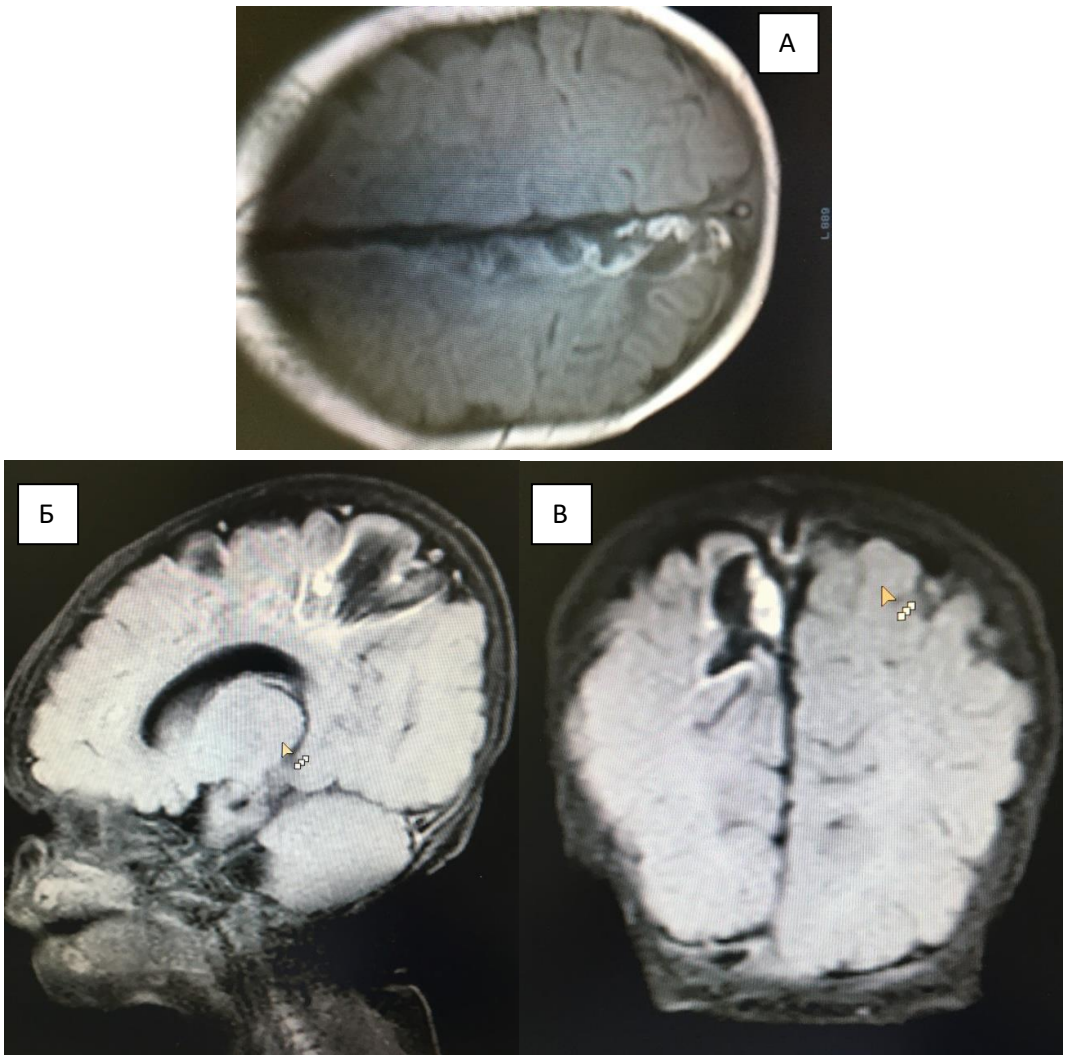


Рисунок 1 – МР-признаки кистозно-глиозных изменений головного мозга вследствие перенесенного кровоизлияния

(при исследовании в медиальном отделе правой лобно-теменной области определяется зона формирующихся кистозно-глиозных изменений общим размером 17×12×79 мм, с гиперинтенсивным в Т1 ВИ ободком (кровь))

Заключение. Внутричерепное кровоизлияние, возникшее как осложнение у новорожденного в результате коронавирусной инфекции COVID-19 в период беременности у матери – опасное для жизни и дальнейшего развития ребенка осложнение, которое встречается достаточно редко и диагностируется методами нейровизуализации. Значительное разнообразие проявлений внутримозгового кровоизлияния у новорожденных вызывает затруднения в своевременной диагностике и требует неотложных мероприятий, способствующих снижению инвалидизирующих последствий, которые значительно ухудшают качество жизни и требуют существенных физических, моральных и материальных затрат на восстановительное лечение [2]. В настоящее время накапливаются данные о церебральных нарушениях, включая кровоизлияния и ишемические инсульты у новорожденных от матерей с COVID-инфекцией в период беременности. При этом данные литературы показывают, что в биологическом материале вирус SARS CoV-2 не обнаруживается, это требует дальнейшего изучения.

Создание базы данных новорожденных от матерей, перенесших COVID-19 в период беременности, может помочь в понимании масштабов воздействия этой инфекции на развивающийся плод.

Литература

1. Rasmussen, S.A., Jamieson, D.J., Uyeki, T.M. Effects of influenza on pregnant women and infants // Am J Obstet Gynecol. – 2012. – 207(3 Suppl):S3-S8. – doi:10.1016/j.ajog.2012.06.068
2. ВОЗ. [(по состоянию на 31 июля 2020г.)]. – Доступно в Интернете: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel – coronavirus-2019/events-as-they-happen.
3. Zhu, H., Wang, L., Fang, C., et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia // Transl Pediatr. – 2020. –9(1):51-60. – doi:10.21037/tp.2020.02.06
4. Vivanti, A., Vauloup-Fellous, C., Prevo,t S., Zupan, V., Suffee, C., Do Cao, J., Benachi, A., De Luca, D. Tranaplacental transmission of SARS-CoV-2 infection // Nat. Commun. – 2020. – 11:3572. – doi: 10. 1038/s 41467-020-17436-6.
5. Mirbeyk, M., Saghazadeh, A., R zaei N. A systematic review of pregnant women with COVID-19 and their neonates // Arch Gynecol Obstet. – 2021 Jul. – 304(1):5-38.
6. Daly, S.R., Nguyen, A.V., Zhang, Y., Feng, D., Huang, J.H. The relationship between COVID-19 infection fnd intracranial hemorrhage: A systematic review // Brain Hemorrhages. – 2021 Dec. – 2(4):141–150.
7. Конопенько, Л. В ожидании чуда. Беременность на фоне пандемии – повод не для паники, а для своевременной вакцинации // Народная газета. – 22 ноября 2021.
8. Ошибочные методы в «COVID-19: атакует 1-бета-цепь гемоглобина и захватывает порфирин для ингибирования метаболизма гемма человека». – ChemRxiv.2020г.:10.26434/ chemrxiv.11938173. [Перекрестная ссылка] [Академия Iaogle].
9. Molloy, E.J., Bearer, C.F. COVID-19 in child renand altereding lammatory responses // Pediatr. Res. – 2020. – Vol 88. – No 3. – P. 340-341. – doi: 101038/s 41390 – 0200881-y.
10. Жевнеронок, И.В., Шалькевич, Л.В., Лунь, А.В. Внутрижелудочковые кровоизлияния у недоношенных новорожденных //Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2019. – Т. 9. – № 6. – С. 729–737.
11. Шалькевич, Л.В. Влияние невесомости на организм человека и перспективы использования микрогравитации в реабилитации детей с перинатальной патологией нервной системы / Л.В. Шалькевич, И.В. Жевнеронок, Ю.В. Рожко (и др.) // Инновационные технологии в медицине. – 2018. – № 4. – С. 306–312.
12. Dando, S.J., Mackay-Sim, A., Norton, R., Cirrie, B.J., St. John, J.A., Ekberg, J.A., Batzloff, M., Ulett, G.C., Beacham, L.R. Pathogens penetrating the central nervous system: Infection pathways and the cellular and molecular mechanisms of invasion // Clin. Microbiol. Rev. – 2014. – 27:691-726. – doi: 10.1128/CMR. 00118-13.
13. Song, E., Zhang, C.I. Israelow, B., Lu-Culligan, A., Prado, A.V., Skriabine, S., Lu, P., Weizman, O.E., Liu, F., Dai, Y., et al. Neuroinvasion of SARS-CoV-2 in human and mouse brain // J. Exp. Med. – 2021. – doi: 10. 1084/jem. 20202135.
14. Недюк, М. COVIDная аномалия: у детей возможен инсульт после короновируса // ООО «мультимедийный информационный центр. – Известия. – iz.ru. – 15 апреля 2021.

A CLINICAL CASE OF INTRACRANIAL HEMORRHAGE IN A NEWBORN ASSOCIATED WITH COVID INFECTION

Bogdanovich I.[1], Zhauniaronak I.[2], Medvedeva E.[1], Kozyrevich M.[2]

[1] State institution «Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child»,
[2] Belarussian Medical Academy of Postgraduate Education,
Minsk, Belarus

COVID-19 infection during pregnancy can cause complications not only for a pregnant women, but also affects the developing fetus. Influencing multisystemically, COVID-19 impacts the central nervous system as well, provoking the emergency of intracerebral

hemorrhage. The nonspecificity of the manifestation of infection complications makes diagnosis difficult to detect. Violations in the neurological status during the acute period of the disease do not allow predicting the progression of intracerebral hemorrhage. Neuroimaging helps with the rapid diagnosis of this central nervous system complications. The alertness of doctors regarding possible cerebral disorders in children will help with the timely provision of qualified medical care, reducing disabling consequences and improving the quality of life for patients.

Keywords: Pregnant women, COVID-19, intracerebral hemorrhage, newborn.

Поступила 09.09.2022

УДК 616.831-009.11:[546.18+546.41]-008.9+616.71-007.234]-053.2

ОСОБЕННОСТИ ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА И КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА У ДЕТЕЙ С ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ

Галашевская А.А.

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

Резюме. В статье представлены результаты исследования фосфорно-кальциевого обмена и костного метаболизма у детей с детским церебральным параличом в зависимости от состояния минеральной плотности костной ткани по данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. В исследование включены 106 детей в возрасте 5–18 лет с верифицированным диагнозом детский церебральный паралич. Анализировались уровни общего кальция, неорганического фосфора, 25(OH)D, паратгормона, остеокальцина, С-концевых телопептидов коллагена I типа (β-Cross Laps) и активность общей щелочной фосфатазы. Полученные в ходе исследования данные свидетельствуют о замедлении темпов костного метаболизма на фоне снижения минеральной плотности костной ткани, разнонаправленном нарушении фосфорно-кальциевого обмена и высокой распространенности дефицита и недостаточности витамина D у детей с детским церебральным параличом.

Ключевые слова: детский церебральный паралич, обмен фосфора и кальция, маркеры костного метаболизма, минеральная плотность костной ткани, дети.

Введение. Детский церебральный паралич (ДЦП) является одним из наиболее распространенных заболеваний, сопровождающихся развитием остеопороза в детском возрасте [1]. Остеопороз – это метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы, нарушением микроархитектоники костной ткани и, как следствие, переломами при минимальной травме [2]. Снижению минеральной плотности костной ткани (МПКТ) у детей с ДЦП способствуют многие факторы, включая ограничение двигательной активности с весовой нагрузкой, укрепляющей кости (например, ходьба или бег), особенно у детей, которым требуются вспомогательные устройства для передвижения; снижение потребления кальция и

витамина D с пищей; частое использование лекарственных препаратов с негативным остеотропным действием, таких как противосудорожные препараты [3]. Большинство из перечисленных факторов риска присутствует у детей с тяжелым ДЦП с раннего возраста, поэтому снижение МПКТ, в основном, обусловлено не фактической потерей минерального компонента кости, а снижением скорости минерализации кости по сравнению со здоровыми сверстниками [1].

Кость представляет собой динамический орган, форма и структура которого на протяжении всей жизни человека находится в состоянии постоянного обновления [4]. В жизненном цикле кости выделяют два процесса – моделирование и ремоделирование [4]. В постнатальном периоде и на всем протяжении роста ребенка под моделированием понимают образование новой кости без предшествующей резорбции старой. В результате кости увеличиваются в длину (за счет эпифизарных зон роста), происходит их утолщение и изменение формы (за счет периостального новообразования кости) [5].

Ремоделирование кости – это основной процесс перестройки костной ткани, при котором одновременно происходит два противоположных процесса: костная резорбция, осуществляемая остеокластами, и костеобразование с участием остеобластов [2, 4, 5]. Эти два процесса синхронизированы во времени и от их баланса зависят МПКТ, качество и прочность кости [2]. Дисбаланс этих процессов – усиление резорбции на фоне снижения костеобразования − способствует снижению массы кости, что является фактором риска развития остеопении и остеопороза. Костное ремоделирование происходит на протяжении всей жизни человека и обеспечивает адаптацию костной ткани к нагрузкам, репарацию микроповреждений, участвует в поддержании минерального гомеостаза [2, 4]. Ремоделирование костной ткани зависит от состояния фосфорно-кальциевого обмена [2] и находится под влиянием системных гормонов (паратиреоидного гормона (ПТГ), витамина D, гормона роста, кальцитонина, тиреоидных гормонов, инсулина, эстрогенов, андрогенов, глюкокортикоидов) и многочисленных местных факторов (полипептидных факторов роста, цитокинов, простагландинов и др.) [4, 5].

Оценить интенсивность и баланс процессов формирования и резорбции костной ткани позволяет исследование маркеров костного метаболизма. Различают биохимические маркеры формирования кости (остеокальцин, костно-специфическая щелочная фосфатаза, N-терминальный пропептид проколлагена 1-го типа и др.) и маркеры костной резорбции (С-концевые телопептиды коллагена I типа (β-Cross Laps), N-концевой телопептид, пиридинолин, дезоксипиридинолин и др.) [2]. В отличие от денситометрии, которая констатирует состояние минерализации костной ткани на момент исследования, биохимические маркеры позволяют судить о скорости и направленности процессов костного метаболизма. В настоящее время костные маркеры в основном используются для мониторинга эффективности и соблюдения режима лечения остеопороза, тем не менее, получены данные, подтверждающие их роль в прогнозировании потери костной массы и риска переломов [6]. Следует отметить, что у детей роль маркеров костного метаболизма более противоречива, поскольку они отражают не только фоновое гомеостатическое ремоделирование, но и два интенсивных процесса, являющихся отличительными признаками роста ребенка, а именно костное моделирование и линейный рост скелета [7]. На уровень костных маркеров у детей влияют многие факторы, такие как возраст, пол, стадия полового развития, гормональный статус, состояние питания и другие [8]. Тем не менее при

правильном использовании и интерпретации полученных результатов их определение может быть полезным инструментом для оценки метаболического заболевания костей, результатов лечения и соблюдения пациентом режима лечения.

В связи с вышеизложенным, с целью более глубокого понимания патофизиологических механизмов нарушения метаболизма костной ткани при снижении МПКТ у детей с ДЦП представляет интерес оценка показателей фосфорно-кальциевого обмена и маркеров костного метаболизма у данной категории пациентов.

Цель исследования: изучить и представить характеристику фосфорно-кальциевого обмена и костного метаболизма у детей с ДЦП в зависимости от состояния МПКТ по данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии.

Материалы и методы исследования. Исследование выполнено в республиканском центре детского остеопороза, функционирующем на базе учреждения здравоохранения «Минская областная детская клиническая больница» (УЗ «МОДКБ»), в период с февраля 2019 г. по июнь 2022 г. В исследование включено 106 детей (56 мальчиков и 50 девочек) в возрасте 5–18 лет с верифицированным диагнозом ДЦП. Медиана возраста детей составила 10,4 (8,1; 13,2) года. Критерии включения: дети с ДЦП в возрасте 5–18 лет, наличие информированного согласия одного из родителей ребенка. Критерии исключения: наличие у ребенка острого инфекционного заболевания в период обследования. Из числа обследованных пациентов 49,3% (n=57) детей в течение 6 месяцев и более получали антиконвульсанты, у 52,8% (n=56) детей отсутствовала способность к самостоятельному передвижению (с IV–V уровнями глобальных моторных функций по классификации GMFCS), у 13,2% (n=14) детей отмечались переломы костей в анамнезе. При оценке способности обследованных детей с ДЦП к самостоятельному передвижению использовали шкалу GMFCS (Gross motor function classification system) [9], включающую пять уровней, для каждого из которых характерны определенные возможности передвижения, а также ограничения, требующие использования различных технических приспособлений для этого (костыли, ходунки или коляска). Выделяют следующие уровни шкалы GMFCS: GMFCS I – походка без ограничений; GMFCS II – походка ограничена, но возможна без вспомогательных приспособлений; GMFCS III – передвижение требует использования вспомогательных приспособлений (например, костылей или механической коляски); GMFCS IV – самостоятельное передвижение ограничено, используются технические средства передвижения (ходунки или моторизированная коляска); GMFCS V – самостоятельно передвижение невозможно, транспортировка осуществляется в инвалидной коляске [9]. Пациенты с I–III уровнями по GMFCS нами рассматривались как дети, способные к самостоятельному передвижению (n=50, 47,2%), а с IV–V уровнями по GMFCS – как дети, не способные к самостоятельному передвижению (n=56, 52,8%).

Применялись анамнестические, клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования. При оценке антропометрических данных (массы и длины тела) дополнительно рассчитывали показатели индекса массы тела (ИМТ), Z-score длина тела/возраст и Z-score ИМТ/возраст с использованием антропометрического калькулятора программного обеспечения Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) AnthroPlus.

Лабораторное обследование включало оценку биохимических показателей крови: сывороточных концентраций общего кальция, неорганического фосфора, 25-гидроксивитамина D (25(OH)D), ПТГ, остеокальцина и β-Cross Laps, активности общей щелочной фосфатазы. Исследование уровня общего кальция, фосфора

и активности общей щелочной фосфатазы проведено в клинико-диагностической лаборатории УЗ «МОДКБ». Определение уровня 25(OH)D, ПТГ, остеокальцина и β-Cross Laps выполнено методом электрохемилюминесценции в клинико-диагностической лаборатории УЗ «1-я городская клиническая больница» г. Минска. Оценку результатов обеспеченности витамином D осуществляли в соответствии с международными рекомендациями [10]: дефицит витамина D определяли при уровне 25(OH)D менее 20 нг/мл, субоптимальный статус (недостаточность) – 20–30 нг/мл, оптимальный (адекватный) статус – 30–50 нг/мл, высокий уровень – 50–100 нг/мл.

Денситометрическое исследование проводилось на базе УЗ «МОДКБ» методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (рентгеновский денситометр «Стратос», Франция) по педиатрическим программам исследования поясничного отдела позвоночника (L1–L4) и всего тела без включения костей черепа (total body less head (TBLH)). Для оценки минерализации костной ткани анализировали абсолютный показатель МПКТ (BMD – Bone Mineral Density, г/см^2) и интегральный показатель – Z-критерий (Z-score), который выражается в стандартных отклонениях (SD) и характеризует МПКТ обследуемого ребенка в сравнении с средневозрастной нормой для детей того же пола. В соответствии с Официальной позицией в педиатрии Международного общества клинической денситометрии (ISCD – International Society for Clinical Densitometry) показатели BMD при Z-критерии ≤-2,0 SD расценивались как «низкая минеральная плотность костной ткани» для данного пола и возраста ребенка [11].

Программа исследования рассмотрена и одобрена на заседании комитета по этике государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования».

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием пакета прикладных статистических программ STATISTICA 8.0. Для проверки нормальности распределения количественных данных использовали тест Шапиро-Уилка. В связи с несоответствием закону нормального распределения количественные данные представлены в формате медианы (Me) и интерквартильного размаха (LQ_{25}; UQ_{75}). Сравнение двух независимых групп по количественному признаку проводили с использованием критерия Манна-Уитни (U). Для определения статистически значимых различий качественных величин использовали критерий хи-квадрат Пирсона (χ^2), критерий χ^2 с поправкой Йетса ($\chi^{2Й}$) и точный критерий Фишера (P_F) – двусторонний тест. Направление и силу корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s). Различия считали статистически значимыми при величине уровня значимости $p<0,05$.

Результаты исследования и обсуждение. Рентгеновская денситометрия по программе исследования TBLH проведена 96 пациентам, поясничного отдела позвоночника – 106 пациентам. В общей когорте обследованных пациентов по программе TBLH медиана МПКТ составила 0,581 (0,521; 0,663) г/см^2, Z-критерий МПКТ – 0,6 (-0,65; 1,8) SD; по программе L1–L4 медиана МПКТ – 0,476 (0,406; 0,587) г/см^2, Z-критерий МПКТ – -0,7 (-3,0; -0,4) SD. Низкая МПКТ при обследовании всего тела зарегистрирована у 14,6% (n=14/96), а в области L1–L4 – у 46,2% (n=49/106) включенных в исследование пациентов.

Учитывая, что более выраженное снижение Z-критерия МПКТ, а также частота выявления низкой МПКТ отмечались в поясничном отделе позвоночника, дальнейший анализ проводился с учетом Z-критерию МПКТ L1–L4. В зависимости от состояния МПКТ были сформированы 2 группы. В первую группу (n=49, 46,2%) включены

пациенты с низкой МПКТ L1–L4, во вторую группу (n=57, 53,8%) – пациенты с нормальной МПКТ L1–L4. Характеристика пациентов исследуемых групп представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика пациентов с ДЦП

Анализируемый параметр	Группа 1 (низкая МПКТ)	Группа 2 (нормальная МПКТ)	Статистическая значимость результатов
	n=49	n=57	
Возраст, лет	10,7 (8,9; 14,9)	9,9 (7,5; 12,9)	U=1145,5; p=0,112
Мальчики/девочки, n (%)	27 (55,1)/22 (44,9)	29 (50,9)/28 (49,1)	χ^2=0,19; p=0,664
Масса тела, кг	19,8 (15,5; 27,5)	31,2 (22,6; 41,4)	U=718,5; p<0,001*
Длина тела, см	127 (112; 141)	134(122; 150)	U=968,0; p=0,007*
ИМТ, кг/м^2	12,81 (11,41; 14,30)	16,55 (14,78; 18,69)	U=500,0; p<0,001*
Z-score длина тела/возраст, SDS	-3,09 (-3,94; -1,74)	-0,44 (-1,05; 0,15)	U=285,0; p<0,001*
Z-score ИМТ/возраст, SDS	-3,14 (-4,59; -1,90)	-0,23 (-0,97; 0,81)	U=410,0; p<0,001*
Отсутствие способности к самостоятельному передвижению (GMFCS IV-V), n (%)	40 (81,6%)	16 (28,1%)	$\chi^{2Й}$=28,22; p<0,001*
Прием антиконвульсантов, n (%)	35 (71,4%)	22 (38,6%)	χ^2=11,43; p<0,001*
Переломы в анамнезе, n (%)	11 (22,4%)	3 (5,3%)	P_F=0,019*

Примечание: * – выявлены статистически значимые различия показателей между обследованными группами (p<0,05)

Как видно из таблицы 1, пациенты исследуемых групп были сопоставимы по возрасту (U=1145,5; p=0,112) и полу (χ^2=0,19; p=0,664), однако отличались по антропометрическим данным. У пациентов с низкой МПКТ показатели массы тела, ИМТ, Z-score длина тела/возраст, Z-score ИМТ/возраст были значимо ниже по сравнению с пациентами с нормальной МПКТ (p<0,001). Данные таблицы 1 также свидетельствуют о том, что в 1-й группе было значимо больше пациентов, не способных к самостоятельному передвижению (GMFCS IV–V) (p<0,001), пациентов, получающих антиконвульсанты (p<0,001), и пациентов с переломами в анамнезе (P_F=0,019), что указывает на более тяжелое состояние детей этой группы.

В ходе сравнительного анализа показателей фосфорно-кальциевого обмена (таблица 2) выявлены значимо более низкие показатели общего кальция в группе пациентов с низкой МПКТ по сравнению с группой пациентов, имеющих нормальную МПКТ (2,34 (2,22; 2,42) против 2,45 (2,32; 2,53) ммоль/л; p=0,007). У каждого пятого пациента 1-й группы (20,4%, n=10/49) наблюдалась гипокальциемия, в то время как во 2-й группе – только у 8,9% (n=5/56) детей. Следует отметить, что только у одного пациента гипокальциемия сопровождалась компенсаторным повышением уровня ПТГ, а у двух пациентов, наоборот, отмечалось снижение уровня ПТГ при гипокальциемии. Гиперкальциемия с одинаковой частотой регистрировалась в обеих группах (4,1% (n=2/49) и 5,4% (n=3/56) соответственно).

Таблица 2 – Сравнение показателей фосфорно-кальциевого обмена, маркеров костного метаболизма, 25(OH)D и ПТГ в исследуемых группах детей с ДЦП

Показатель	Группа 1 (низкая МПКТ)	Группа 2 (нормальная МПКТ)	Статистическая значимость результатов
Общий кальций, ммоль/л	2,34 (2,22; 2,42)	2,45 (2,32; 2,53)	U=953,0; p=0,007*
Фосфор, ммоль/л	1,56 (1,37; 1,66)	1,55 (1,33; 1,64)	U=1250,0; p=0,745
Общая щелочная фосфатаза, Ед/л	204 (156; 278)	239 (173; 318)	U=1093,0; p=0,097
Остеокальцин, нг/мл	62,06 (49,11; 79,30)	79,95 (53,78; 106,40)	U=733,0; p=0,057
β-Cross Laps, нг/мл	1,090 (0,897; 1,340)	1,350 (0,921; 1,780)	U=648,0; p=0,020*
25(OH)D, нг/мл	16,60 (10,85; 22,90)	16,50 (13,65; 23,31)	U=1201,5; p=0,748
ПТГ, пг/мл	25,60 (20,15; 34,81)	25,27 (18,02; 33,08)	U=829,0; p=0,431

Примечание: * – выявлены статистически значимые различия показателей между обследованными группами ($p<0,05$)

Не выявлено между группами различий в показателях неорганического фосфора (p=0,745), однако в обеих группах около 50% пациентов имели нарушения фосфорного обмена разнонаправленного характера. Гиперфосфатемия в 1-й группе выявлена у 32,7% (n=16/49) пациентов, во 2-й группе – у 28,3% (n=15/53); гипофосфатемия в 1-й группе зарегистрирована у 24,5% (n=12/49), во 2-й группе – у 17,0% (n=9/53) пациентов. Не установлено корреляционных связей между кальцием и фосфором в исследуемых группах пациентов ($r_s=0,04$; p=0,761 и $r_s=0,18$; p=0,199 соответственно).

При сравнении маркеров костного метаболизма в 1-й группе выявлены значимо более низкие показатели маркера костной резорбции – β-Cross Laps, чем во 2-й группе (1,090 (0,897; 1,340) против 1,350 (0,921; 1,780) нг/мл; p=0,020). Показатели костного формирования (остеокальцин и общая щелочная фосфатаза) также были ниже в 1-й группе, однако ни одно из этих различий не достигло уровня статистической значимости (таблица 2). Изучение корреляционных связей показало наличие в обеих группах положительной корреляции высокой степени значимости между остеокальцином и β-Cross Laps ($r_s=0,59$; $p<0,001$ и $r_s=0,73$; $p<0,001$ соответственно), а также остеокальцином и активностью общей щелочной фосфатазы ($r_s=0,53$; $p<0,001$ и $r_s=0,40$; p=0,005 соответственно), что потверждает синхронность процессов формирования и резорбции костной ткани при костном ремоделировании у детей с ДЦП. Таким образом, наличие положительной корреляции высокой степени значимости между остеокальцином и β-Cross Laps в сочетании со значимо более низкими показателями β-Cross Laps в 1-й группе исследования, свидетельствует о том, что снижение МПКТ у детей с ДЦП сопровождается замедлением темпов костного метаболизма.

Не было выявлено значимых межгрупповых различий в сывороточных уровнях 25(OH)D и ПТГ. Вместе с тем обращает на себя внимание неудовлетворительная обеспеченность витамином D пациентов с ДЦП в целом. Медианные значения 25(OH)D в обеих группах пациентов были схожи и соответствовали дефициту витамина D (16,60 (10,85; 22,90) и 16,50 (13,65; 23,31) нг/мл соответственно; p=0,748). Анализ статуса обеспеченности витамином D показал, что в обеих группах более половины детей имели дефицит витамина D (62,5% (n=30/48) и 69,2% (n=36/52) соответственно),

а каждый пятый ребенок – недостаточность витамина D (20,8% (n=10/48) и 21,2% (n=11/52) соответственно). При этом в 1-й группе исследования у 10% (n=4/40) пациентов выявлено повышение уровня ПТГ, а у 7,5% (n=3/40) – снижение уровня ПТГ; во 2-й группе у 13% (n=6/46) наблюдалось снижение ПТГ. При проведении корреляционного анализа наблюдалась умеренная отрицательная связь высокой степени значимости между уровнями ПТГ и 25(OH)D (r_s=-0,49; p<0,001) только во 2-й группе исследования. Отсутствие в 1-й группе исследования корреляции между уровнями ПТГ и 25(OH)D (r_s=-0,20; p=0,215) указывает на то, что у детей с ДЦП на фоне снижения МПКТ не всегда наблюдается физиологическое повышение уровня ПТГ в ответ на наличие дефицита витамина D. Данное явление в литературе именуется как «функциональный гипопаратиреоидизм» [12]. После исключения возможности сосуществования гиперкальциемии, не опосредованной ПТГ, был предложен ряд теорий для объяснения функционального гипопаратиреоза: дефицит магния, теория адаптации к абсорбции кальция в кишечнике (кишечный кальцистат), циркадные вариации, переопределение верхних нормальных пределов уровней ПТГ в нормальной популяции, вариации витамин D-связующего протеина и его влияние на уровни свободного витамина D [11]. Однако в настоящее время ни одна из них не является общепринятой и клиническое значение данного состояния остается до конца не выясненным. Также следует отметить, что в 1-й группе наблюдалась умеренная положительная связь между уровнем ПТГ и маркером костной резорбции – β-Cross Laps (r_s=0,34; p=0,046).

В таблице 3 приведены результаты корреляционного анализа, оценивающего связи между Z-критерием МПКТ и показателями фосфорно-кальциевого обмена, маркерами костного метаболизма, ПТГ, 25(OH)D в общей когорте пациентов с ДЦП. Обнаружена слабая положительная связь между Z-критерием МПКТ L1-L4 и уровнем общего кальция (r_s=0,24; p=0,014), остеокальцина (r_s=0,24; p=0,025), β-Cross Laps (r_s=0,29; p=0,008). Положительные корреляционные связи также наблюдались между Z-критерием МПКТ TBLH и уровнем фосфора (r_s=0,26; p=0,012), остеокальцина (r_s=0,31; p=0,006), β-Cross Laps (r_s=0,30; p=0,009), активностью общей щелочной фосфатазы (r_s=0,30; p=0,003).

Таблица 3 – Корреляция Z-критерия МПКТ с показателями фосфорно-кальциевого обмена, маркерами костного метаболизма, 25(OH)D и ПТГ у детей с ДЦП

Показатель	Z-критерий МПКТ L1–L4	Z-критерий МПКТ TBLH
Общий кальций	r_s=0,24; p=0,014*	r_s=0,05; p=0,604
Фосфор	r_s=0,8; p=0,437	r_s=0,26; p=0,012*
Общая щелочная фосфатаза	r_s=0,18; p=0,067	r_s=0,30; p=0,003*
Остеокальцин	r_s=0,24; p=0,025*	r_s=0,31; p=0,006*
β-Cross Laps	r_s=0,29; p=0,008*	r_s=0,30; p=0,009*
ПТГ	r_s=0,01; p=0,904	r_s=-0,03; p=0,818
25(OH)D	r_s=0,04; p=0,687	r_s=0,17; p=0,100

Примечание: * – выявлены статистически значимые различия показателей между обследованными группами (p<0,05)

Заключение. Таким образом, полученные в ходе исследования данные, свидетельствуют о замедлении темпов костного метаболизма на фоне снижения МПКТ, разнонаправленном нарушении фосфорно-кальциевого обмена и высокой распространенности дефицита и недостаточности витамина D у детей с ДЦП.

Литература

1. Yaşar, E., Adigüzel, E., Arslan, M., Matthews, D.J. Basics of bone metabolism and osteoporosis in common pediatric neuromuscular disabilities // Eur J Paediatr Neurol. – 2018. – 22(1):17–26. – doi:10.1016/j.ejpn.2017.08.001

2. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза / Ж.Е. Белая [и др.] // Остеопороз и остеопатии. – 2021. – Т. 24. – № 2. – С. 4–47.

3. Bisphosphonate use in children with cerebral palsy / T. Hurley [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2021. – Vol. 7. – № 7. – CD012756.

4. Дедух, Н.В. Моделирование и ремоделирование кости (обзор литературы) / Н.В. Дедух, Д.М. Пошелок, С.В. Малышкина // Український морфологічний альманах. – 2014. – Т. 12. – № 1. – С. 107–111.

5. Смирнов, А. В. Строение и функции костной ткани в норме и при патологии. Сообщение II / А. В. Смирнов, А. Ш. Румянцев // Нефрология. – 2015. – Т. 19. – № 1. – С. 8–17.

6. Bhattoa, H.P. Laboratory aspects and clinical utility of bone turnover markers / H.P. Bhattoa // EJIFCC. – 2018. – Vol. 29. – № 2. – P. 117–128.

7. Monjardino, T., Silva, P. Amaro J., et al. Bone formation and resorption markers at 7 years of age: Relations with growth and bone mineralization // PLoS One. – 2019. – 14(8):e0219423. – Published 2019 Aug 22. – doi:10.1371/journal.pone.0219423

8. Ambroszkiewicz, J., Gajewska, J., Rowicka, G., Klemarczyk, W., Chelchowska, M. Assessment of Biochemical Bone Turnover Markers and Bone Mineral Density in Thin and Normal-Weight Children // Cartilage. – 2018 . – 9(3):255–262. – doi:10.1177/1947603516686145

9. Шалькевич, Л.В. Детский церебральный паралич: использование современных классификационных систем / Л.В. Шалькевич // Медицинские новости. – 2021. – №1. – С.19–23.

10. Płudowski, P., Karczmarewicz, E., Bayer, M., et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency // Endokrynol Pol. – 2013. – 64(4):319–327. – doi:10.5603/ep.2013.0012

11. 2019 ISCD Official Positions – Pediatric [Electronic resource]. – Mode of access: https://www.iscd.org/official-positions/2019-iscd-official-positions-pediatric/. – Date of access: 20.0 9.2022.

12. Kannan, S., Mahadevan, S., Velayutham, P., et al. Estimation of magnesium in patients with functional hypoparathyroidism // Indian J Endocrinol Metab. – 2014. –18(6):821–825. – doi:10.4103/2230-8210.141365

PECULIARITIES OF CALCIUM-PHOSPHORUS AND BONE METABOLISM IN CHILDREN WITH CEREBRAL PALSY

Halasheuskaya A.A.

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education,
Minsk, Belarus

The article presents the results of the study of phosphorus-calcium and bone metabolism in children with cerebral palsy depending on the state of bone mineral density according to dual-energy X-ray absorptiometry. The study included 106 children aged 5–18 years with cerebral palsy. The levels of total calcium, inorganic phosphorus, 25(OH)D, parathyroid hormone, osteocalcin, C-terminal telopeptide of type I collagen (β-Cross Laps), and total alkaline phosphatase activity were analyzed. The data obtained during the study indicate

a slowdown in the rate of bone metabolism against the background of the decrease in BMD, a multidirectional violation of phosphorus-calcium metabolism and a high prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency in children with cerebral palsy.

Key words: cerebral palsy, phosphorus and calcium metabolism, bone turnover markers, bone mineral density, children.

Поступила 15.10.2022

УДК 616-002.5-036.22:[616.98:578.834.1](476)

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ДЕТСКОГО, ПОДРОСТКОВОГО И ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ ДО ПАНДЕМИИ И ВО ВРЕМЯ ПАНДЕМИИ COVID-19

Горбач Л.А.

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

Резюме. Проведено изучение и сравнение показателей заболеваемости туберкулезом детского, подросткового и взрослого населения. Установлено, что в Республике Беларусь в период пандемии COVID-19 (2020–2021 годы) по сравнению с периодом до пандемии (2018–2019 годы) показатели заболеваемости туберкулезом всего населения, а также детского, подросткового и взрослого населения снизились. Наиболее значимо снизился показатель заболеваемости детского населения. Показатели заболеваемости туберкулезом женского населения во взрослом возрасте были ниже по сравнению с аналогичными показателями мужского населения. Нестандартизированные и стандартизированные показатели заболеваемости туберкулезом существенно не отличались между собой.

Ключевые слова: дети, подростки, взрослые, туберкулез, заболеваемость.

Введение. Туберкулез является одной из основных причин смерти населения во всем мире. До пандемии COVID-19 туберкулез был основной причиной смерти среди болезней, вызываемых единственным инфекционным агентом, и превышал по частоте смертность от ВИЧ/СПИД. Смерть от туберкулеза без лечения наступает в 50% случаев [1].

В период до пандемии COVID-19 человечество достигло существенных достижений в борьбе с этим заболеванием. Ежегодно в течение двух последних десятилетий отмечалось снижение показателя заболеваемости туберкулезом в среднем на 2% в год [2]. В рамках Целей устойчивого развития была поставлена задача по ликвидации эпидемии туберкулеза к 2030 году. Всемирной организацией здравоохранения была принята новая глобальная стратегия по ликвидации туберкулеза в мире. Эта стратегия предусматривала три целевых показателя, которые должны быть достигнуты к 2035 году: уменьшение случаев смерти от туберкулеза на 95% по

сравнению с уровнем 2015 года; снижение заболеваемости туберкулезом на 90%; ликвидация катастрофических расходов в семьях, пострадавших от туберкулеза [2].

Однако многолетний прогресс в борьбе с туберкулезом в мире был остановлен пандемией COVID-19. Впервые за много лет показатель заболеваемости туберкулезом увеличился с 129 на 100 тысяч населения в 2020 году до 134 в 2021 году или на 3,6% [1]. В 2021 году в мире впервые заболело туберкулезом 10,6 миллионов человек, что на 4,5% выше по сравнению с 2020 годом – 10,1 миллионов [1]. Среди общего числа впервые заболевших лиц мужчины составили 56,5%, женщины – 32,5%, а дети – 11% [1].

Негативные последствия пандемии COVID-19 оказали влияние не только на заболеваемость туберкулезом, но и на смертность от туберкулеза. Число умерших от туберкулеза увеличилось с 1 510 тысяч человек в 2020 году до 1 570 тысяч человек в 2021 году или на 3,9%, вернулось к уровню 2017 года [1].

Пандемия COVID-19 отрицательно повлияла на работу противотуберкулезной службы, поскольку большей частью противотуберкулезная служба была задействована для оказания медицинской помощи пациентам с COVID-19. В результате этого в мире на 18% снизилась регистрация пациентов с туберкулезом: с 7,1 миллиона человек в 2019 году до 5,8 миллионов человек в 2020 году, что стало возвратом к уровню 2012 года [3]. В 2021 году произошло частичное восстановление этого показателя до 6,4 миллионов человек (уровень 2016–2017 годов) [1]. Особенно существенное снижение регистрации пациентов с туберкулезом отмечалось среди детского населения. В возрасте от 0 до 14 лет снижение было на 28 %, в возрасте от 5 до 14 лет – на 21%. Сокращение регистрации числа людей с диагнозом туберкулеза в 2020–2021 годы позволяет предположить, что это приведет к увеличению количества людей с невыявленным и нелеченым туберкулезом в ближайшем будущем. Это в свою очередь будет способствовать увеличению числа смертей от туберкулеза и дальнейшему распространению инфекции в обществе, а следом, с некоторым отставанием, будет отмечаться увеличение числа людей с развивающимся туберкулезом.

Наибольшее снижение регистрации случаев туберкулеза из числа стран с самым высоким бременем туберкулеза отмечалось в 2020 году в 16 странах: Индия, Индонезия, Филиппины, Китай, Бангладеш, Пакистан, Мьянма, Южная Африка, Российская Федерация, Кения, Ангола, Бразилия, Перу, Украина, Уганда, Вьетнам [3].

Согласно данным публикации Глобального фонда «Влияние COVID-19 на ВИЧ, услуги по ТБ и малярии и системы здравоохранения: обзор из 502 медицинских учреждений Африки и Азии» в 2020 году число обследований на туберкулез снизилось на 70% в 7 странах Азии, на 29% – в 24 странах Африки [4]. Число обследований на лекарственно-чувствительный туберкулез снизилось на 52% в 7 странах Азии, на 28% – в 24 странах Африки [4].

В результате негативного влияния пандемии COVID-19 снизился на 15% охват лечением пациентов с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью и устойчивостью к рифампицину: с 177 тысяч человек в 2019 году до 150 тысяч в 2020 году [3].

Из-за пандемии COVID-19 снизился на 21% охват профилактическим противотуберкулезным лечением ВИЧ-инфицированных лиц и лиц, проживающих в условиях контакта с пациентом с туберкулезом. Так, если в 2019 году было пролечено профилактически 3,6 миллиона человек, то в 2020 году только 2,8 миллиона человек [3].

В 2020 году по сравнению с 2019 годом в 31 стране мира сократился охват вакцинацией БЦЖ новорожденных детей на 5% и более. Это снижение было больше, чем в предыдущие годы, и могло быть связано со сбоями в работе служб здравоохранения, вызванными пандемией COVID-19 [3].

В результате пандемии COVID-19 глобальные расходы на основные противотуберкулезные услуги в мире снизились с 6,0 миллиардов долларов США в 2019 году до 5,4 миллиардов долларов США в 2021 году [1].

Заболеваемость туберкулезом среди взрослого населения тесно связана с заболеваемостью туберкулезом среди детского и подросткового населения. Согласно данным исследования с применением метода математического моделирования, Dodd PJ с соавторами 7,5 миллионов детей инфицируется микобактериями туберкулеза ежегодно [5]. В 2020 году 1,09 миллионов детей заболело туберкулезом, при этом 47,5% из них в возрасте младше 5 лет [3]. В 2020 году 226 тысяч детей умерло от туберкулеза, при этом из них 80% в возрасте младше 5 лет, а 96% из умерших детей не получали противотуберкулезное лечение [3].

Цель исследования: изучить и сравнить показатели заболеваемости туберкулезом детского, подросткового и взрослого населения Республики Беларусь за период до пандемии и во время пандемии COVID-19.

Материал и методы исследования. Для проведения исследования были использованы данные Национального статистического комитета Республики Беларусь о числе зарегистрированных пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом туберкулеза в Республике Беларусь за 2018–2021 годы в возрастных группах 0–14 (дети), 15–17 (подростки), 18 лет и старше (взрослые), с разделением по полу (мужчины, женщины). Проводился расчет интенсивных показателей заболеваемости по половозрастным группам на основе стандартной методики с использованием данных о численности детского, подросткового, взрослого и всего населения Республики Беларусь, а также данных о численности всего мужского и женского населения и с разделением по возрастным группам 0–14, 15–17, 18 лет и старше за 2018–2021 годы.

Проведено вычисление и сравнение средних показателей заболеваемости туберкулезом детского, подросткового, взрослого и всего населения Республики Беларусь, в том числе с разделением по полу за два периода: до пандемии (2018–2019 годы) и во время пандемии COVID-19 (2020–2021 годы).

Для исключения влияния различий в возрастном составе населения Республики Беларусь за периоды 2018–2019 годы и 2020–2021 годы применен метод прямой стандартизации. Проведена стандартизация показателей заболеваемости туберкулезом по возрасту. В качестве стандарта использован Европейский стандарт населения, включавший среднее значение населения в отдельных возрастных группах 31 европейской страны и разработанный на основе демографических прогнозов и усредненных показателей численности населения за период 2011–2030 годы [6].

Результаты исследования и обсуждение. В Республике Беларусь в период пандемии COVID-19 (2020–2021 годы) по сравнению с периодом до пандемии (2018–2019 годы) показатель заболеваемости туберкулезом всего населения снизился с 19,5 на 100 тысяч населения до 12,7 или в 1,5 раза. Эта же тенденция отмечалась при сравнении показателей заболеваемости во всех возрастных группах населения. Наиболее существенное снижение показателя заболеваемости отмечалось среди детского населения. В этой возрастной группе показатель заболеваемости снизился с 0,7 до 0,3 на 100 тысяч населения или в 2,2 раза. Показатели заболеваемости

подросткового и взрослого населения снизились одинаково: в 1,5 раза. Показатель заболеваемости подросткового населения снизился с 4,4 на 100 тысяч населения до 2,9, а показатель заболеваемости взрослого населения – с 24,0 на 100 тысяч населения до 15,7. Это представлено на рисунке 1.

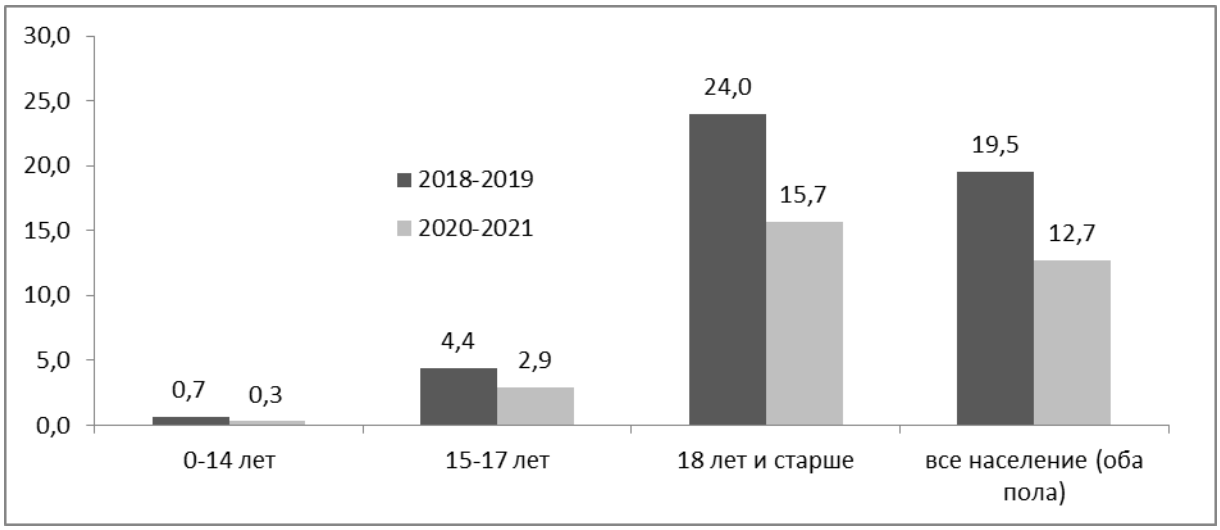


Рисунок 1 – Показатели заболеваемости туберкулезом детского, подросткового, взрослого и всего населения Республики Беларусь за период до пандемии (2018–2019 годы) и во время пандемии COVID-19 (2020–2021 годы) (на 100 тысяч населения)

При сравнении показателей заболеваемости по полу выявлены определенные закономерности. Показатели заболеваемости туберкулезом мужского населения Республики Беларусь представлены на рисунке 2.

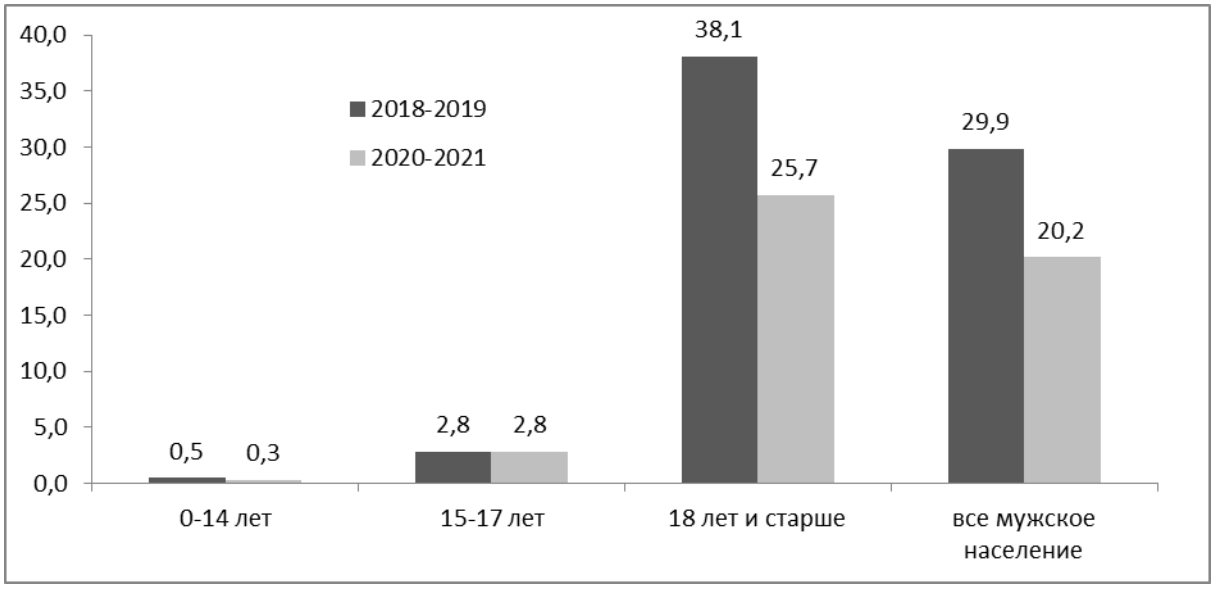


Рисунок 2 – Показатели заболеваемости туберкулезом мужского населения Республики Беларусь (детского, подросткового, взрослого и всего) за период до пандемии (2018–019 годы) и во время пандемии COVID-19 (2020–2021 годы) (на 100 тысяч населения)

Как видно из рисунка 2. показатель заболеваемости туберкулезом мужского населения снизился с 29,9 на 100 тысяч населения до 20,2 или в 1,5 раза. Показатель заболеваемости туберкулезом детского населения мужского пола снизился наиболее существенно: с 0,5 на 100 тысяч населения до 0,3 или в 1,8 раза. Показатель заболеваемости туберкулезом подросткового населения мужского пола остался на прежнем уровне – 2,8 на 100 тысяч населения. Показатель заболеваемости туберкулезом взрослого населения мужского пола снизился с 38,1 на 100 тысяч населения до 25,7 или в 1,5 раза.

Показатели заболеваемости туберкулезом женского населения Республики Беларусь отличались от показателей заболеваемости мужского населения. Они были выше в 1,8–2,1 раза по сравнению с аналогичными показателями мужского населения в детском и подростковом возрасте в период до пандемии (2018–2019 годы). Во время пандемии COVID-19 (2020–2021 годы) показатели заболеваемости туберкулезом женского и мужского населения в детском и подростковом возрасте практически совпадали. В период до пандемии и во время пандемии показатели заболеваемости туберкулезом женского населения во взрослом возрасте в 3–3,4 раза были ниже по сравнению с таковыми показателями мужского населения. Показатели заболеваемости туберкулезом женского населения представлены на рисунке 3.

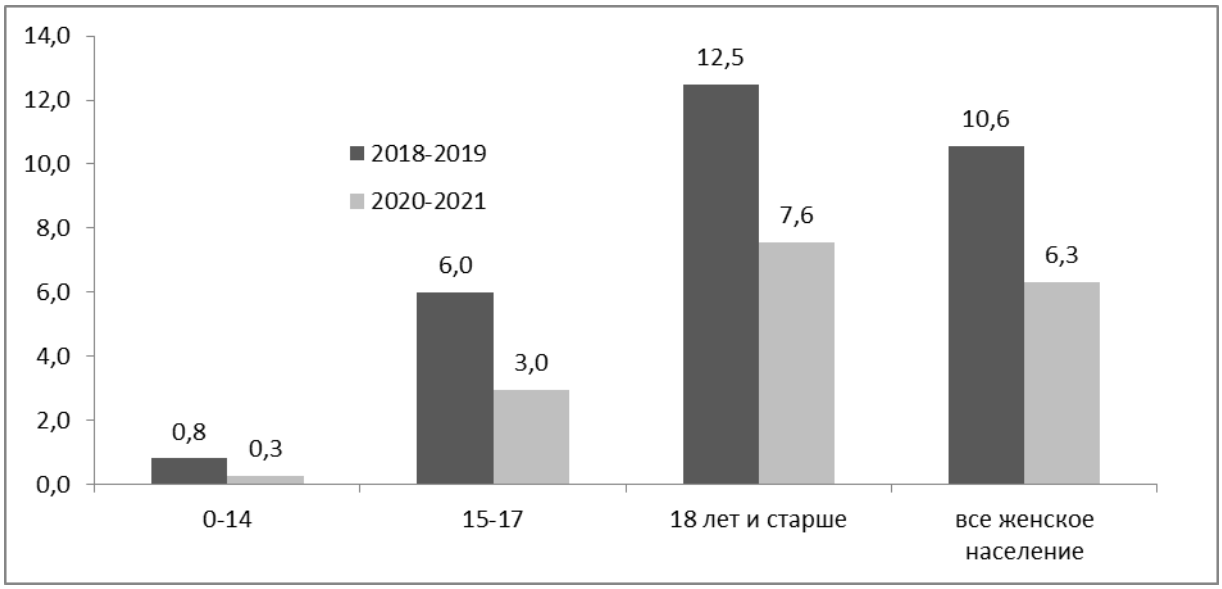


Рисунок 3 – Показатели заболеваемости туберкулезом женского населения Республики Беларусь (детского, подросткового, взрослого и всего) за период до пандемии (2018–2019 годы) и во время пандемии COVID-19 (2020–2021 годы) (на 100 тысяч населения)

Как видно из рисунка 3, показатель заболеваемости туберкулезом женского населения снизился с 10,6 на 100 тысяч населения до 6,3 или в 1,7 раза. Показатель заболеваемости туберкулезом детского населения женского пола снизился наиболее существенно: с 0,8 на 100 тысяч населения до 0,3 или в 3,2 раза. Показатель заболеваемости туберкулезом подросткового населения женского пола снизился с 6,0 на 100 тысяч населения до 3,0 или в 2 раза. Показатель заболеваемости туберкулезом взрослого населения женского пола снизился с 12,5 на 100 тысяч населения до 7,6 или в 1,7 раза.

Для исключения влияния различий в возрастном составе населения Республики Беларусь за периоды 2018–2019 годы и 2020–2021 годы проведена прямая стандартизация всех анализируемых показателей заболеваемости туберкулезом по возрасту. В качестве стандарта применен Европейский стандарт населения. Результаты стандартизации представлены на рисунке 4.

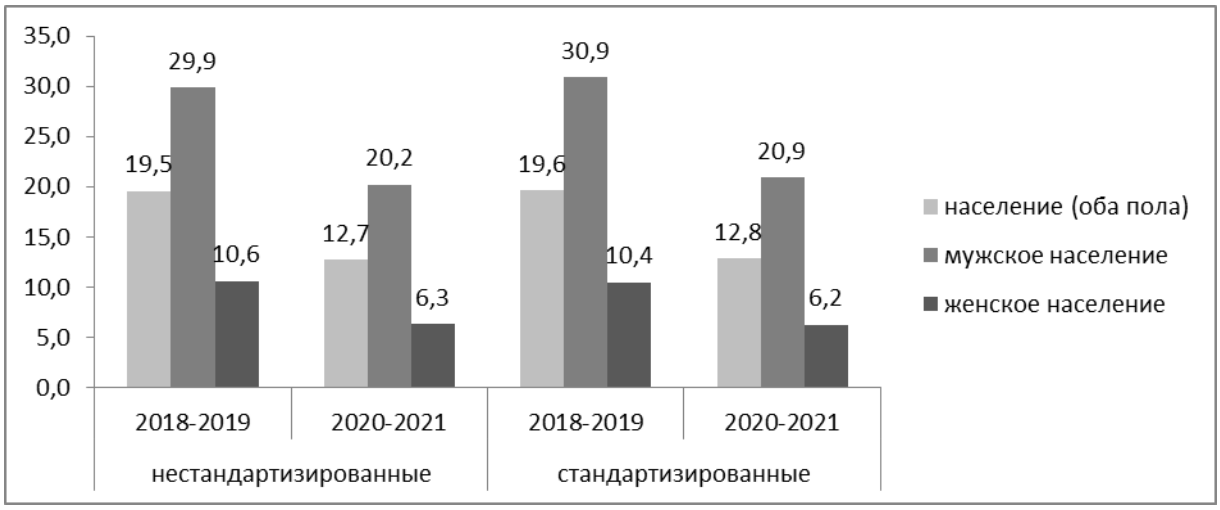


Рисунок 4 – Нестандартизированные и стандартизированные показатели заболеваемости туберкулезом мужского, женского и всего населения Республики Беларусь за период до пандемии (2018–2019 годы) и во время пандемии COVID-19 (2020–2021 годы) (на 100 тысяч населения)

Как видно из рисунка 4 нестандартизированные и стандартизированные показатели заболеваемости туберкулезом мужского, женского и всего населения Республики Беларусь за период до пандемии и во время пандемии COVID-19 существенно не отличались между собой. Это, по всей видимости, было обусловлено тем, что возрастной состав населения Республики Беларусь существенно не изменился за период до пандемии по сравнению с периодом во время пандемии COVID-19. Показатель заболеваемости туберкулезом всего населения до и после стандартизации практически остался на прежнем уровне. До стандартизации он составил 19,5 на 100 тысяч населения (2018–2019 годы) и 12,7 (2020–2021 годы), после стандартизации – 19,6 и 12,8. Аналогичные закономерности отмечены при сравнении показателей заболеваемости туберкулезом мужского и женского населения. Однако показатели заболеваемости туберкулезом среди мужского населения были выше по сравнению с женским населением. До стандартизации показатель заболеваемости туберкулезом мужского населения составил 29,9 на 100 тысяч населения (2018–2019 годы) и 20,2 (2020–2021 годы), после стандартизации – 30,9 и 20,9. До стандартизации показатель заболеваемости туберкулезом женского населения составил 10,6 на 100 тысяч населения (2018–2019 годы) и 6,3 (2020–2021 годы), после стандартизации – 10,4 и 6,2.

Заключение. На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. В Республике Беларусь в период пандемии COVID-19 (2020–2021 годы) по сравнению с периодом до пандемии (2018–019 годы) показатели заболеваемости туберкулезом всего населения, а также во всех возрастных группах населения снизились. Наиболее существенное снижение показателя заболеваемости отмечалось среди детского населения.

2. В период пандемии COVID-19 по сравнению с периодом до пандемии показатели заболеваемости туберкулезом мужского населения, а также детского и взрослого населения мужского пола снизились. Показатель заболеваемости туберкулезом подросткового населения мужского пола остался на прежнем уровне.

3. В период пандемии COVID-19 (2020–2021 годы) по сравнению с периодом до пандемии (2018–2019 годы) показатели заболеваемости туберкулезом женского населения, а также во всех возрастных группах населения женского пола снизились.

4. Во время пандемии COVID-19 (2020–2021 годы) показатели заболеваемости туберкулезом женского и мужского населения в детском и подростковом возрасте практически совпадали.

5. В период до пандемии и во время пандемии показатели заболеваемости туберкулезом женского населения во взрослом возрасте в 3–3,4 раза были ниже по сравнению с таковыми показателями мужского населения.

4. Нестандартизированные и стандартизированные показатели заболеваемости туберкулезом мужского, женского и всего населения Республики Беларусь за период до пандемии и во время пандемии COVID-19 существенно не отличались между собой.

Литература

1. Global tuberculosis report 2022. – Geneva: World Health Organization; 2022. – 68 p.
2. The End TB Strategy. WHO/HTM/TB/2015.19. – 18 p.
3. Global Tuberculosis Report 2021. – Geneva: World Health Organization; 2021. – 57 p.
4. The Impact of COVID-19 on HIV, TB and Malaria Services and Systems for Health. The Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria. – Geneva, Switzerland. – 2021. – 17 p.
5. Dodd, P.J. et al. Burden of childhood tuberculosis in 22 high burden countries: a mathematical modelling study // Lancet Glob Health. – 2014 Aug. – 2(8):e453-9
6. Revision of the European Standard Population – Report of Eurostat's task force Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2013. – 121 p.

INCIDENCE OF TUBERCULOSIS IN CHILDREN, ADOLESCENTS AND ADULT POPULATION OF THE REPUBLIC OF BELARUS BEFORE THE PANDEMIC AND DURING THE COVID-19 PANDEMIC

Gorbach L.A.

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

A study and comparison of tuberculosis incidence rates in children, adolescents and adults was carried out. It has been established that in the Republic of Belarus during the COVID-19 pandemic (2020–2021), compared with the period before the pandemic (2018–2019), the incidence of tuberculosis in the entire population, as well as in children, adolescents and adults, decreased. The incidence rate of the child population decreased most significantly. Tuberculosis incidence rates in the adult female population were lower than those in the male population. Non-standardized and standardized tuberculosis incidence rates did not differ significantly.

Key words: children, adolescents, adults, tuberculosis, incidence.

Поступила 28.10.2022

УДК 616-002.5-036.2-053.2/.6-027.541(476)»2007/2021»

РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ДИНАМИКИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ДЕТСКОГО И ПОДРОСТКОВОГО НАСЕЛЕНИЯ В 2007–2021 ГОДЫ

Горбач Л.А.

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

Резюме. Проведено изучение показателей заболеваемости туберкулезом детского и подросткового населения г. Минска и областей Республики Беларусь в 2007–2021 годы. Установлено снижение показателей заболеваемости населения большинства регионов. В Витебской, Гомельской и Гродненской областях на протяжении двух лет пандемии COVID-19 не было выявлено ни одного ребенка, заболевшего туберкулезом. В г. Минске за это же время не было выявлено ни одного подростка, заболевшего туберкулезом. Вычисленные среднегодовые темпы указывали на выраженную тенденцию к снижению показателей заболеваемости населения большинства регионов. Пандемия COVID-19 ускорила темпы снижения показателей заболеваемости туберкулезом детского и подросткового населения г. Минска и большинства областей.

Ключевые слова: дети, подростки, туберкулез, заболеваемость, темп снижения.

Введение. Проблема детского и подросткового туберкулеза сохраняет свою актуальность в мире. Важно отметить, что инвестирование в борьбу с туберкулезом является экономически прибыльным, учитывая выгоды, получаемые на каждый потраченный доллар. На каждый доллар США, вложенный в борьбу с туберкулезом, возвращается 43 доллара США в виде благ здорового функционирования общества. Согласно исследованиям Sachin Silva с соавторами, если к 2030 году будет достигнут целевой показатель по смертности от туберкулеза, то это позволит избежать в мире 23,8 миллионов смертей от туберкулеза и экономических потерь в размере 13 триллионов долларов США [1].

Согласно данным Глобального доклада по туберкулезу 2022 года Всемирной организации здравоохранения, дети в возрасте до 15 лет в структуре всех впервые заболевших туберкулезом в мире составили 11% в 2021 году [2]. В структуре общей смертности от туберкулеза среди ВИЧ-отрицательных людей дети в возрасте до 15 лет занимают 14%, а среди ВИЧ-инфицированных – 11% [2]. Наибольшее число детей заболевает туберкулезом в странах Юго-Восточной Азии (40%) и Африки (31%), меньше – в странах Западной части Тихого океана (14%). На страны Америки, Восточного Средиземноморья и Европы приходится суммарно до 15% от общего числа впервые заболевших туберкулезом детей в мире [2].

Вместе с тем показатели охвата превентивным противотуберкулезным лечением среди детей существенно отстают от таковых показателей среди взрослых. Так, если в 2018–2022 годы в мире планировалось охватить превентивным лечением 4 миллиона детей в возрасте младше 5 лет, проживающих в условиях семейного контакта с пациентом с туберкулезом, то за 2018–2021 годы пролечено только 1,6 миллионов детей, что составляет 40% от целевого показателя [2]. За 2018–2022 годы целевым

показателем определено охватить противотуберкулезным лечением 3,5 миллиона детей в мире [2]. Однако за 2018–2021 годы охвачено только 1,6 миллионов детей, что составляет 54% от целевого показателя [2]. Хуже всего обстоит дело с лечением детей, больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью или устойчивостью к рифампицину. При целевом показателе охвата лечением 115 тысяч детей с данной формой заболевания в мире за 2018–2022 годы. За 2018–2021 годы в мире охвачено лечением только 17 700 детей или 15% от целевого показателя [2].

В условиях пандемии COVID-19, а также отмеченного в 2021 году роста заболеваемости и смертности от туберкулеза в мире, исследования в области детского туберкулеза становятся весьма актуальными и важными [2].

Цель исследования: изучить динамику показателей заболеваемости туберкулезом детского и подросткового населения г. Минска и областей Республики Беларусь в 2007–2021 годы, а также исследовать влияние на нее пандемии COVID-19 на основе вычисления среднегодовых темпов снижения.

Материал и методы исследования. Материалом для исследования послужили данные Национального статистического комитета Республики Беларусь о показателях заболеваемости туберкулезом детского (0–14 лет) и подросткового (15–7 лет) населения г. Минска и областей Республики Беларусь за 2007–2021 годы. Проведено вычисление среднегодовых темпов снижения показателей заболеваемости с использованием формулы Палтышева Ю.П. (1988) [3]. При значениях среднегодового темпа прироста/снижения показателя заболеваемости в диапазоне от 0 до ±1,0% тенденция оценивалась как стабильная, при значениях в диапазоне от ±1,1 до ±5,0% тенденция оценивалась как умеренная, при значениях более ±5,0% тенденция оценивалась как выраженная. Вычисление среднегодовых темпов прироста/снижения показателей заболеваемости проводилось в двух периодах: в 2007–2019 годы, до пандемии COVID-19, и в 2007–2021 годы, то есть в период, включающий два года пандемии.

Результаты исследования и обсуждение. В 2007–2021 годы показатель заболеваемости туберкулезом детского населения Республики Беларусь снизился значительно: с 2,2 на 100 тысяч населения до 0,3 или в 7,3 раза. Снижение этого показателя отмечалось во всех областях и г. Минске. В Минской области показатель заболеваемости туберкулезом детского населения снизился с 3,7 на 100 тысяч населения до 0,4 или в 9,3 раза, в Могилевской области – с 3,0 до 0,6 или в 5 раз, в Брестской области – с 1,3 до 0,8 или в 1,6 раза. В Витебской, Гомельской и Гродненской областях на протяжении двух лет пандемии COVID-19 (2020–2021 годы) не было выявлено ни одного ребенка, заболевшего туберкулезом. В г. Минске в 2021 и 2018 году не было выявлено ни одного ребенка с туберкулезом, а в 2017, 2019, 2020 годах ежегодно выявлялся только один ребенок с туберкулезом. Следовательно, в 2007–2021 годы отмечено значительное снижение показателя заболеваемости туберкулезом детского населения Брестской, Минской, Могилевской областях. А в Витебской, Гомельской и Гродненской областях и г. Минске не регистрировались дети, впервые заболевшие туберкулезом. Динамика показателей заболеваемости туберкулезом детского населения г. Минска и областей Республики Беларусь в 2007–2021 годы представлена на рисунке 1.

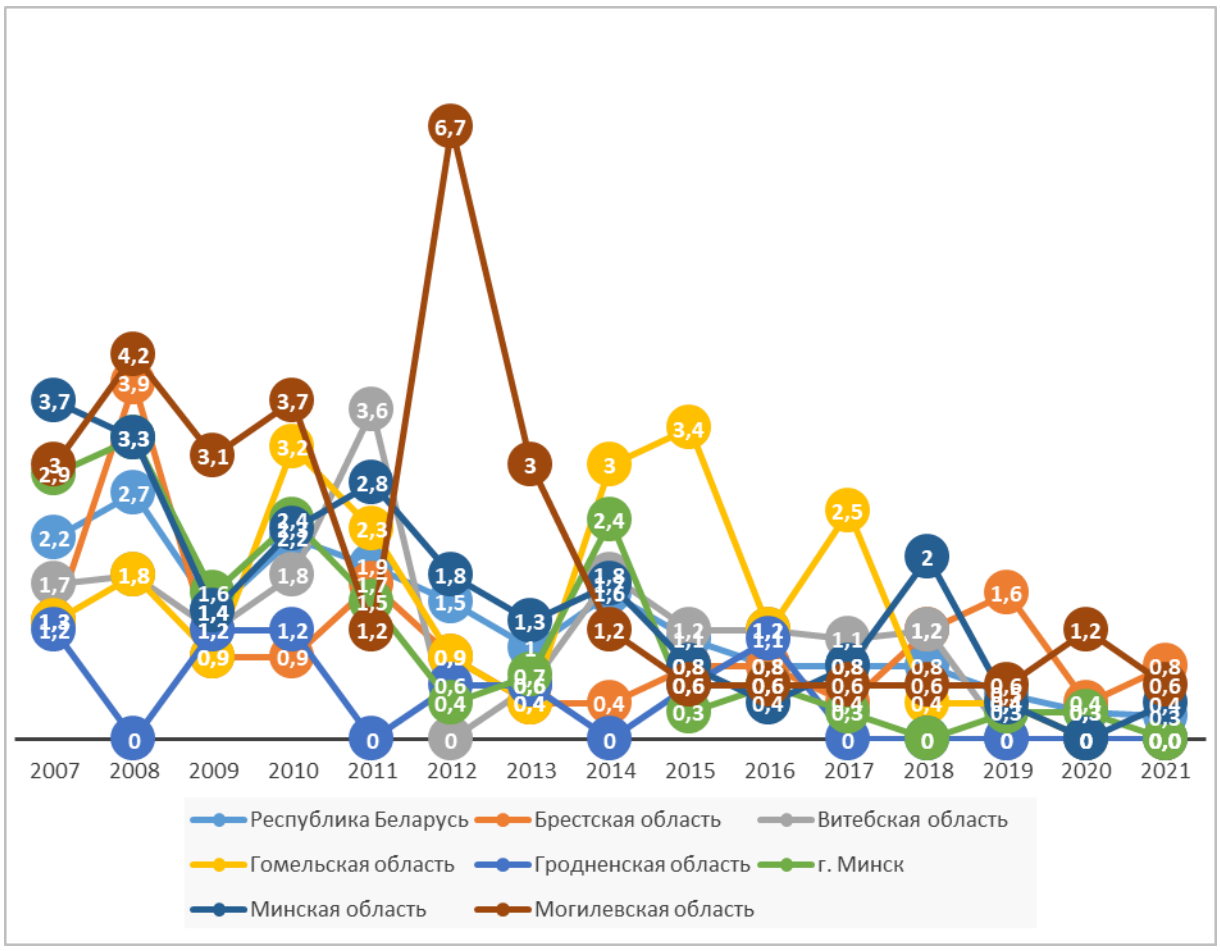


Рисунок 1 – Показатели заболеваемости туберкулезом детского населения г. Минска и областей Республики Беларусь в 2007–2021 годы (на 100 тысяч населения)

В 2007–2021 годы показатель заболеваемости туберкулезом подросткового населения Республики Беларусь снизился с 12,5 на 100 тысяч населения до 3,3 или в 3,8 раза. Однако это снижение было не столь значимым по сравнению с показателем заболеваемости детского населения. Самое значительное снижение показателя заболеваемости подросткового населения среди всех регионов отмечалось в Могилевской области: с 29,2 на 100 тысяч населения до 3,4 или в 8,6 раз. В Брестской области показатель заболеваемости туберкулезом подросткового населения снизился с 11,2 на 100 тысяч населения до 2,4 или в 4,7 раза, в Витебской области – с 11,4 до 3,2 или в 3,6 раза, в Гомельской области – с 13,0 до 5,0 или в 2,6 раза, в Гродненской области – с 12,5 до 3,3 или в 3,8 раз. В г. Минске на протяжении двух лет пандемии COVID-19 (2020–2021 годы) не было выявлено ни одного подростка, заболевшего туберкулезом. В Минской области показатель заболеваемости подросткового населения увеличился с 6,4 на 100 тысяч населения до 7,4 или на 15,6%. Следовательно, региональная динамика показателя заболеваемости туберкулезом подросткового населения в 2007–2021 годы была разнонаправленной. В Брестской, Витебской, Гомельской, Гродненской, Могилевской областях отмечено снижение показателя заболеваемости туберкулезом подросткового населения. В г. Минске в последние два года не зарегистрированы подростки, впервые заболевшие туберкулезом. В Минской области показатель заболеваемости туберкулезом подростков увеличился.

Динамика показателей заболеваемости туберкулезом подросткового населения г. Минска и областей Республики Беларусь в 2007–2021 годы представлена на рисунке 2.

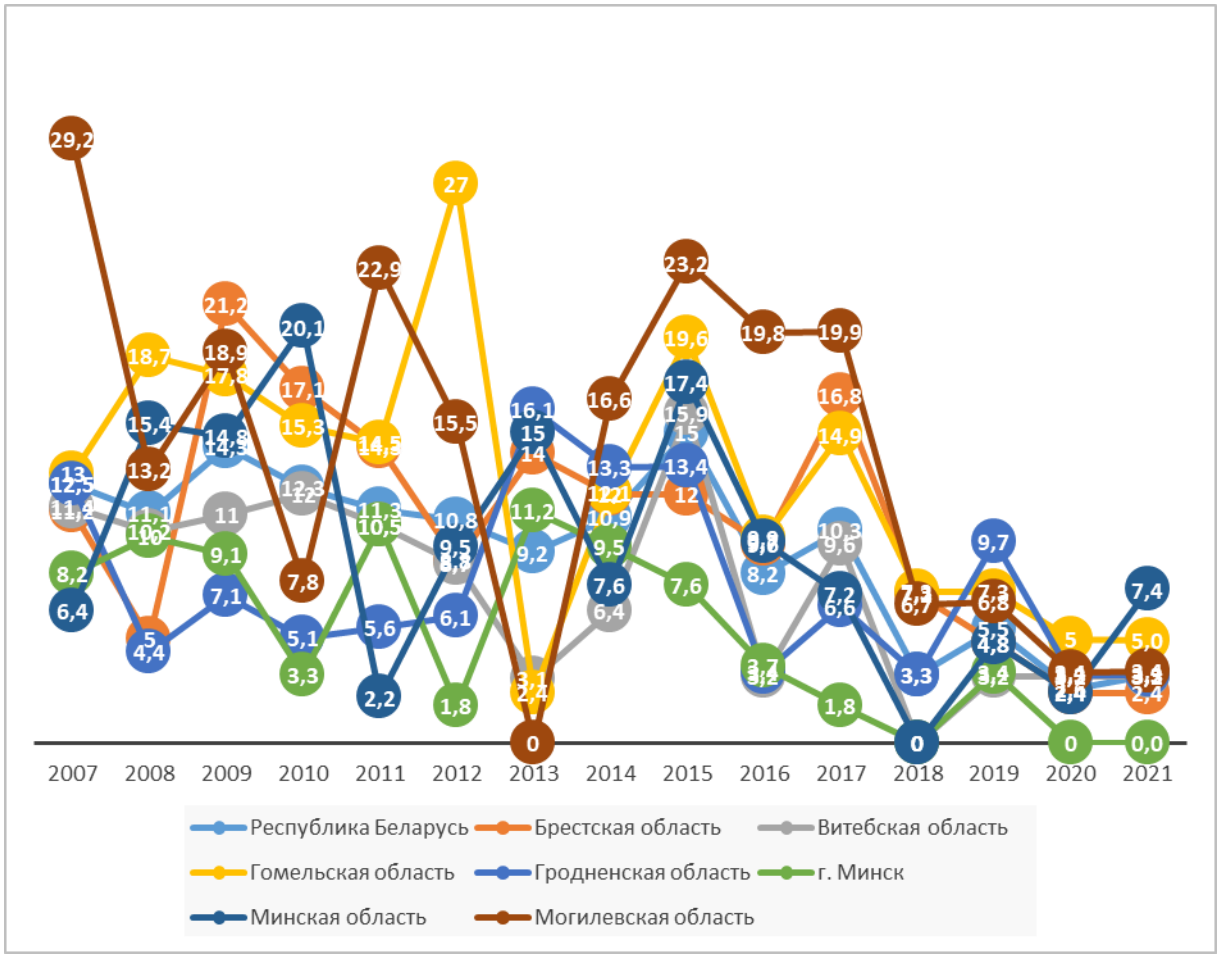


Рисунок 2 – Показатели заболеваемости туберкулезом подросткового населения г. Минска и областей Республики Беларусь в 2007–2021 годы (на 100 тысяч населения)

С целью изучения влияние пандемии COVID-19 на региональную динамику показателей заболеваемости нами были вычислены темпы снижения показателей с использованием формулы Палтышева Ю.П. Анализировались и сравнивались два периода: 2007–2019 годы, то есть до пандемии COVID-19, и 2007–2021 годы, то есть период, включающий годы пандемии – 2020–2021 годы. Результаты вычислений темпов снижения региональных показателей заболеваемости туберкулезом детского населения за два анализируемых периода представлены на рисунке 3.

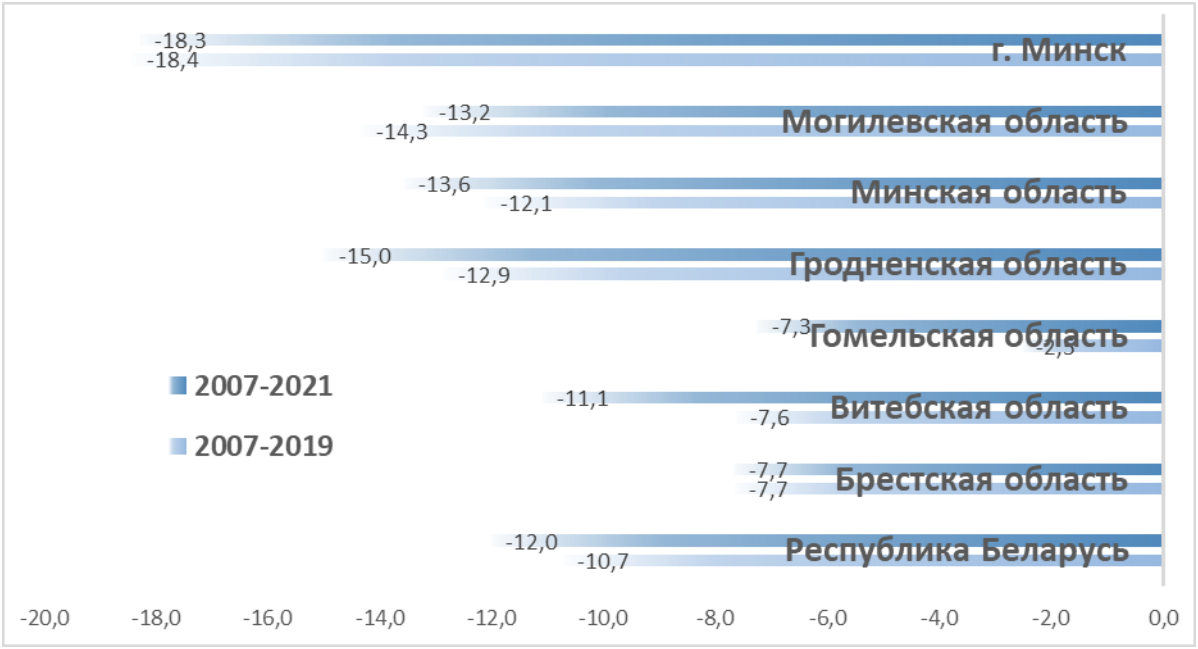


Рисунок 3 – Темпы снижения показателей заболеваемости туберкулезом детского населения г. Минска и областей Республики Беларусь в 2007–2019 годы и 2007–2021 годы (%)

Из рисунка 3 видно, что в г. Минске, во всех областях Республики Беларусь, за исключением Гомельской области в 2007–2019 годы, отмечалась выраженная тенденция к снижению показателей заболеваемости туберкулезом детского населения. Вычисленные нами темпы снижения показателей были в диапазоне более ±5,0%. В Гомельской области в 2007–2019 годы отмечалась умеренная тенденция к снижению показателя заболеваемости, темп снижения составил -2,5%.

Темп снижения показателя заболеваемости туберкулезом детского населения Республики Беларусь составил -10,7% в 2007–2019 годы, а 2007–2021 годы он изменился до -12,0%. Следовательно, пандемия COVID-19 ускорила снижение этого показателя заболеваемости. Аналогичная ситуация наблюдалась в Витебской, Гомельской, Гродненской и Минской областях. Под влиянием пандемии COVID-19 в Витебской области темп снижения показателя заболеваемости увеличился с -7,6% до -11,1%, в Гомельской области – с -2,5% до -7,3%, в Гродненской области – с -12,9% до -15,0%, в Минской области – с -12,1% до -13,6%. Вместе с тем в Брестской области темп снижения показателя заболеваемости под влиянием пандемии COVID-19 не изменился. Он составил -7,7% как в 2007–2019 годы, так и в 2007–2021 годы. Аналогичная ситуация отмечена и в г. Минске, где темп снижения показателя заболеваемости остался на одном уровне: -18,4% в 2007–2019 годы и -18,3% в 2007–2021 годы. В Могилевской области под влиянием пандемии COVID-19 отмечено замедление темпа снижения показателя заболеваемости с -14,3% (2007–2019 годы) до -13,2% (2007–2021 годы). Следовательно, пандемия COVID-19 ускорила темпы снижения показателя заболеваемости туберкулезом детского населения Витебской, Гомельской, Гродненской, Минской областях, замедлила темп снижения показателя заболеваемости детского населения Могилевской области. Пандемия не оказала влияние на темпы снижения показателя заболеваемости туберкулезом детского населения Брестской области и г. Минска.

Результаты вычислений темпов снижения региональных показателей заболеваемости туберкулезом подросткового населения за два анализируемых периода представлены на рисунке 4.

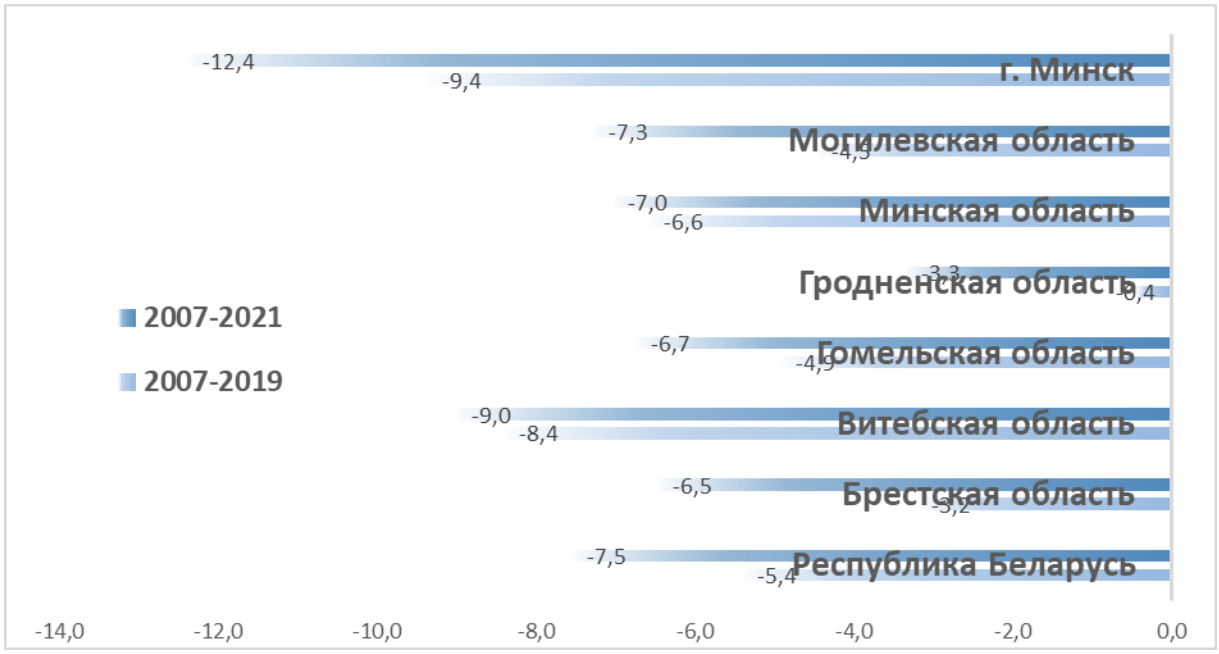


Рисунок 4 – Темпы снижения показателей заболеваемости туберкулезом подросткового населения Республики Беларусь, областей и г. Минска в 2007–2019 годы и 2007–2021 годы (%)

На рисунке 4 видно, что в Витебской, Минской областях и г.Минске отмечалась выраженная тенденция к снижению показателей заболеваемости туберкулезом подросткового населения. Полученные нами при вычислении темпы снижения показателей были более ±5,0%. В Брестской, Гомельской и Могилевской областях в 2007–2019 годы отмечалась умеренная тенденция к снижению показателей заболеваемости, а в 2007–2021 годы – выраженная. В Гродненской области отмечалась умеренная тенденция к снижению показателей заболеваемости как в 2007–2019 годы, так и в 2007–2021 годы.

Темп снижения показателя заболеваемости туберкулезом подросткового населения Республики Беларусь в 2007–2019 годы составил -5,4%. Под влиянием пандемии COVID-19 он увеличился до -7,5% в 2007–2021 годы. Аналогичная ситуация отмечалась по регионам. Во всех областях и г. Минске отмечалось ускорение темпов снижения показателя заболеваемости туберкулезом подросткового населения в период, включающий годы пандемии COVID-19. Под влиянием пандемии в Брестской области темп снижения показателя заболеваемости увеличился с -3,2% до -6,5%, в Витебской области с -8,4% до -9,0%, в Гомельской области – с -4,9% до -6,7%, в Гродненской области – с -0,4% до -3,3%, в Минской области – с -6,6% до -7,0%, в Могилевской области – с -4,5% до -7,3%, в г. Минске – с -4,5% до -7,3%. Следовательно, пандемия COVID-19 ускорила темпы снижения показателей заболеваемости туберкулезом подросткового населения всех областей и г. Минска.

Заключение. На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. В 2007–2021 годы показатель заболеваемости детского населения в Республике Беларусь снизился в 7,3 раза. Значительное снижение показателя отмечено во всех регионах. В Витебской, Гомельской и Гродненской областях на протяжении двух лет пандемии COVID-19 (2020–2021 годы) не было выявлено ни одного ребенка, заболевшего туберкулезом. В г. Минске в 2021 и 2018 году не было выявлено ни одного ребенка с туберкулезом, а в 2017, 2019, 2020 годах ежегодно выявлялся только один ребенок с туберкулезом.

2. В 2007–2021 годы показатель заболеваемости туберкулезом подросткового населения Республики Беларусь снизился в 3,8 раза, что меньше по сравнению со снижением показателя заболеваемости детского населения за этот же период. Динамика показателей заболеваемости туберкулезом подросткового населения была разнонаправленной по регионам страны. В Брестской, Витебской, Гомельской, Гродненской, Могилевской областях отмечено снижение показателя заболеваемости туберкулезом подросткового населения. В г.Минске на протяжении двух лет пандемии COVID-19 (2020–2021 годы) не было выявлено ни одного подростка, заболевшего туберкулезом. В Минской области показатель заболеваемости туберкулезом подросткового населения увеличился на 15,6%.

3. Пандемия COVID-19 ускорила темп снижение показателя заболеваемости туберкулезом детского населения Республики Беларусь с -10,7% до -12,0%. Отмечено ускорение темпов снижения показателей заболеваемости туберкулезом детского населения Витебской, Гомельской, Гродненской, Минской областей. Пандемия COVID-19 замедлила темп снижения показателя заболеваемости детского населения Могилевской области. Пандемия не оказала влияние на темпы снижения показателя заболеваемости туберкулезом детского населения Брестской области и г. Минска.

4. Пандемия COVID-19 ускорила темп снижение показателя заболеваемости туберкулезом подросткового населения Республики Беларусь с -5,4% до -7,5%. Под влиянием пандемии COVID-19 отмечено ускорение темпов снижения показателей заболеваемости туберкулезом подросткового населения всех областей и г. Минска.

Литература

1. Silva, S., Arinaminpathy, N., Atun, R., Goosby, E., Reid, M. Economic impact of tuberculosis mortality in 120 countries and the cost of not achieving the Sustainable Development Goals tuberculosis targets: a full-income analysis // Lancet Glob Health. – 2021 Oct. – 9(10): e1372-e1379. – doi: 10.1016/S2214-109X(21)00299-0. – Epub 2021 Sep 3. Erratum in: Lancet Glob Health. 2021 Nov;9(11):e1507. PMID: 34487685; PMCID: PMC8415897.

2. Global tuberculosis report 2022. – Geneva: World Health Organization; 2022. – 68 p.

REGIONAL FEATURES OF THE DYNAMICS OF INCIDENCE OF TUBERCULOSIS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS POPULATION IN 2007–2021

Gorbach L.A.

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

A study was made of the incidence of tuberculosis in children and adolescents in the city of Minsk and regions of the Republic of Belarus in 2007–2021. A decrease in the incidence of tuberculosis in children and adolescents among a larger number of regions has

been established. In the Vitebsk, Gomel and Grodno regions, during the two years of the COVID-19 pandemic, not a single child with tuberculosis was identified. During the same period, not a single adolescent with tuberculosis was detected in Minsk. The calculated average annual rates indicated a pronounced downward trend in the incidence of the population in a large number of regions. The COVID-19 pandemic has accelerated the rate of decline in the incidence of tuberculosis in children and adolescents in the city of Minsk and in a large number of regions.

Key words: children, adolescents, tuberculosis, average annual rates.

Поступила 31.10.2022

УДК 616-002.5-084-053.2:614.4(476)

ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ ОСМОТРЫ НА ТУБЕРКУЛЕЗ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Горбач Л.А., Богданович Н.С.

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

Резюме. В работе изучена динамика количества детей, ежегодно обследованных на туберкулез рентгено-флюорографическим методом, методом иммунодиагностики, в Республике Беларусь, г. Минске и областях. Оценены темпы изменения анализируемых показателей за два периода – до пандемии COVID-19 (2018–2019 годы) и в период пандемии COVID-19 (2020–2021 годы). Установлено, что пандемия COVID-19 не отразилась на среднегодовом количестве детей, обследованных рентгено-флюорографическим методом. Однако пандемия COVID-19 отрицательно повлияла на обследование детей на туберкулез методом иммунодиагностики. Во всех регионах и в целом по Республике Беларусь отмечалось значительное снижение среднегодового числа детей, обследованных методом иммунодиагностики.

Ключевые слова: дети, туберкулез, профилактические осмотры, иммунодиагностика.

Введение. Большинство детей, которые умирают от туберкулеза, никогда не получали противотуберкулезное лечение, так как заболевание у них не было диагностировано при жизни. В связи с этим профилактические осмотры на туберкулез являются необходимыми инструментом для выявления детей с возможным туберкулезом и направления их на дальнейшее обследование. Кроме того, профилактические осмотры с применением метода иммунодиагностики используются для выявления детей без локального туберкулеза, но с латентным туберкулезом. При этом выявляются дети, которые нуждаются в проведении профилактического лечения [1].

Цель исследования: вычислить и сравнить среднегодовое количество детей, обследованных на туберкулез рентгено-флюорографическим методом, методом иммунодиагностики, в Республике Беларусь, г. Минске и областях, их темпы изменения за два периода – до пандемии COVID-19 (2018–2019 годы) и в период пандемии COVID-19 (2020–2021 годы).

Материал и методы исследования. В работе использованы данные государственной статистической отчетности «Отчет о медицинской помощи детям» (далее – форма 1-дети) за 2018–2021 годы по Республике Беларусь, г. Минску и областям. Из данных формы 1-дети анализировались сведения о числе осмотренных на туберкулез детей в возрасте 0–17 лет рентгено-флюорографическим методом, а также сведения о числе осмотренных на туберкулез детей в возрасте 0–14 лет и 15–17 лет путем туберкулиновых проб (методом иммунодиагностики). Оценивались два периода: период до пандемии (2018–2019 годы) и период пандемии COVID-19 (2020–2021 годы). В каждом периоде рассчитано среднегодовое количество детей в возрасте 0–17 лет, обследованных на туберкулез рентгено-флюорографическим методом, а также среднегодовое количество детей в возрастах 0–14 и 15–17 лет, обследованных на туберкулез методом иммунодиагностики. Проведено сравнение полученных результатов за два периода: до и во время пандемии. Рассчитаны темпы прироста числа обследованных на туберкулез детей рентгено-флюорографическим методом и методом иммунодиагностики.

Результаты исследования и обсуждение. В Республике Беларусь за период 2018–2019 годы в среднем ежегодно 97 787 детей в возрасте 0–17 лет обследовалось на туберкулез рентгено-флюорографическим методом. По регионам страны среднегодовое количество обследованных детей колебалось от 22 665 (г. Минск) до 3 452 (Минская область). Первое место по уровню среднегодового количества обследованных детей занимал г. Минск (22 665), второе место – Витебская область (19 562), третье место – Могилевская область (19 098). Несколько ниже был уровень среднегодового количества обследованных детей в Гомельской (13 108), Брестской (11 933), Гродненской (7 972) и Минской (3 452) областях.

За период 2020–2021 годы в Республике Беларусь в среднем ежегодно 98 414 детей в возрасте 0–17 лет обследовалось на туберкулез рентгено-флюорографическим методом. По регионам страны среднегодовое число обследованных детей варьировало от 23 477 (г. Минск) до 3 805 (Минская область). Однако распределение ранговых мест областей республики по уровню среднегодового количества обследованных детей отличалось от такового за период 2018–2019 годы. Первое место по уровню среднегодового количества обследованных детей занимал г. Минск (23 477), второе место – Могилевская область (19 793), третье место – Витебская область (18 982). Несколько ниже был уровень среднегодового количества обследованных детей в Гомельской (12 137), Брестской (11 603), Гродненской (8 619) и Минской (3 805) областях.

Среднегодовое количество детей в возрасте 0–17 лет, обследованных на туберкулез рентгено-флюорографическим методом, в Республике Беларусь, г. Минске и областях за периоды 2018–2019 и 2020–2021 годы представлено на рисунке 1.

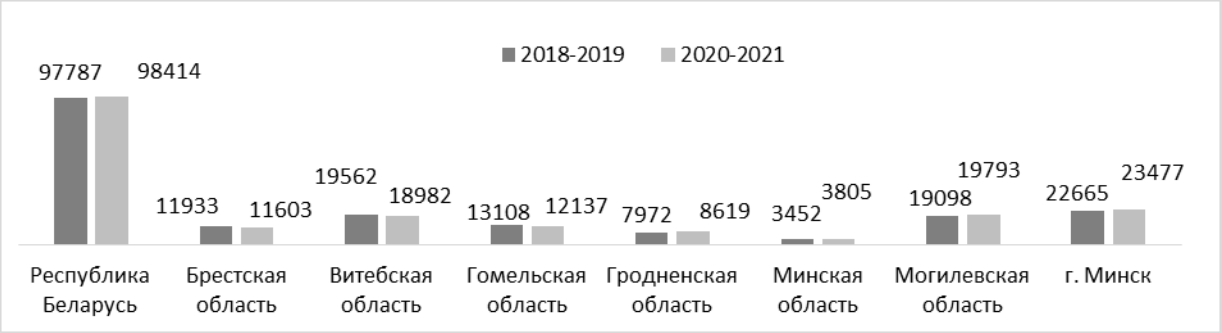


Рисунок 1 – Среднегодовое количество детей в возрасте 0–17 лет, обследованных на туберкулез рентгено-флюорографическим методом, в Республике Беларусь, г. Минске и областях за периоды 2018–2019 и 2020–2021 годы (абсолютное число)

Метод иммунодиагностики является единственным методом обследования на туберкулез детей в возрасте 0–14 лет. В Республике Беларусь за период 2018–2019 годы методом иммунодиагностики в среднем ежегодно обследовалось 107 745 детей в возрасте 0–14 лет. По регионам страны среднегодовое количество обследованных на туберкулез детей колебалось от 24 163 (г. Минск) до 9 551 (Брестская область). Первое место по уровню среднегодового количества обследованных детей занимал г. Минск (24 163), второе место – Могилевская область (22 265), третье место – Гомельская область (15 541). Несколько ниже был уровень среднегодового количества обследованных детей в Минской (14 524), Витебской (11 068), Гродненской (10 635) и Брестской (9 551) областях.

За период 2020–2021 годы в Республике Беларусь методом иммунодиагностики в среднем ежегодно обследовалось 86 435 детей в возрасте 0–14 лет. По регионам страны среднегодовое количество обследованных на туберкулез детей колебалось от 22 241 (Могилевская область) до 7 356 (Брестская область). Распределение ранговых мест регионов страны отличалось от такового за период 2018–2019 годы. Первое место по уровню среднегодового числа обследованных детей занимала Могилевская область (22 241), второе место – г. Минск (17 274), третье место – Минская область (12 486). Несколько ниже был уровень среднегодового количества обследованных детей в Витебской (10 710), Гомельской (8 304), Гродненской (8 065) и Брестской (7 356) областях.

Среднегодовое число детей в возрасте 0–14 лет, обследованных на туберкулез методом иммунодиагностики, в Республике Беларусь, г. Минске и областях за периоды 2018–2019 и 2020–2021 годы представлено на рисунке 2.

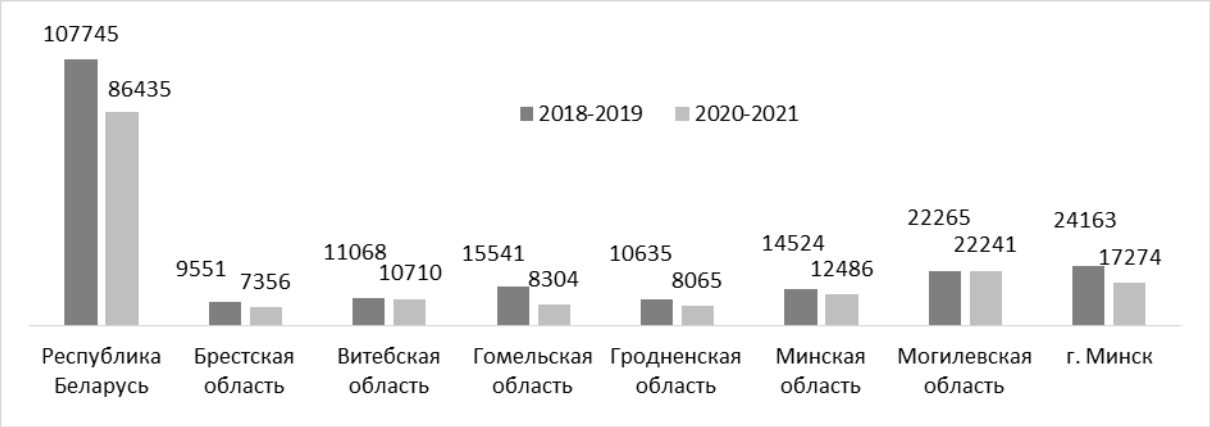


Рисунок 2 – Среднегодовое количество детей в возрасте 0–14 лет, обследованных на туберкулез методом иммунодиагностики, в Республике Беларусь, г. Минске и областях за периоды 2018–2019 и 2020–2021 годы (абсолютное число)

Дети в возрасте 15–17 лет обследуются на туберкулез двумя методами – рентгено-флюорографическим и методом иммунодиагностики. За период 2018–2019 годы в Республике Беларусь методом иммунодиагностики в среднем ежегодно обследовалось 56 964 детей в возрасте 15–17 лет. По регионам страны среднегодовое количество обследованных на туберкулез детей колебалось от 14 272 (Могилевская область) до 5 897 (Брестская область). Первое место по уровню среднегодового числа обследованных детей занимала Могилевская область (14 272), второе место – Минская область (9 848), третье место – Гомельская область (7 208). Несколько ниже был уровень среднегодового количества обследованных детей в г. Минске (7 025), Витебской (6 508), Гродненской (6 208) и Брестской (5 897) областях.

В Республике Беларусь за период 2020–2021 годы методом иммунодиагностики в среднем ежегодно на туберкулез обследовалось 47 144 ребенка в возрасте 15–17 лет. По регионам страны среднегодовое количество обследованных детей колебалось от 12 339 (Могилевская область) до 4 412 (Гродненская область). Ранговое распределение мест регионов отличалось от такового по сравнению с периодом 2018–2019 годы. Первое место по уровню среднегодового числа обследованных детей занимала Могилевская область (12 339), второе место – Гомельская область (7 085), третье место – Минская область (6 759). Несколько ниже был уровень среднегодового количества обследованных детей в г. Минске (5 877), Витебской (5 861), Брестской (4 812) и Гродненской (4 412) областях.

Среднегодовое число детей в возрасте 15–17 лет, обследованных на туберкулез методом иммунодиагностики, в Республике Беларусь, г. Минске и областях за периоды 2018–2019 и 2020–2021 годы представлено на рисунке 3.

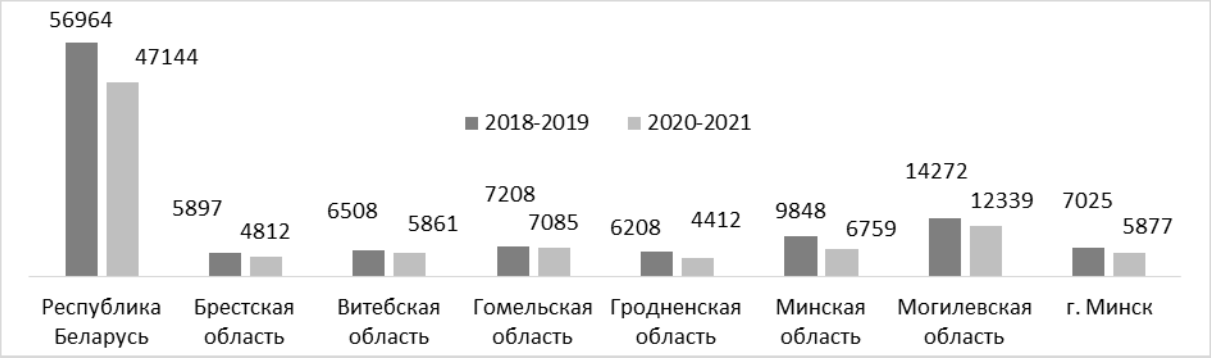


Рисунок 3 – Среднегодовое количество детей в возрасте 15–17 лет, обследованных на туберкулез методом иммунодиагностики, в Республике Беларусь, г. Минске и областях за периоды 2018–2019 и 2020–2021 годы (абсолютное число)

Таким образом, за период 2018–2019 годы в Республике Беларусь рентгено-флюорографическим методом в среднем ежегодно обследовалось на туберкулез 97 787 детей в возрасте 0–17 лет, за период 2020–2021 годы – 98 414 ребенка; методом иммунодиагностики соответственно – 107 745 и 86 435 детей в возрасте 0–14 лет и 56 964 и 47 144 ребенка в возрасте 15–17 лет. Ранговое распределение мест регионов по среднегодовому количеству обследованных детей отличалось при сравнении двух анализируемых периодов.

С целью выявления влияния пандемии COVID-19 на проведение профилактических осмотров на туберкулез нами проведено вычисление темпов изменения среднегодового количества обследованных детей в двух периодах: 2018–2019 и 2020–2021 годы.

Темпы изменения среднегодового количества детей в возрасте 0–17 лет, обследованных на туберкулез рентгено-флюорографическим методом, в Республике Беларусь, г. Минске и областях за периоды 2018–2019 и за 2020–2021 годы представлены на рисунке 4.

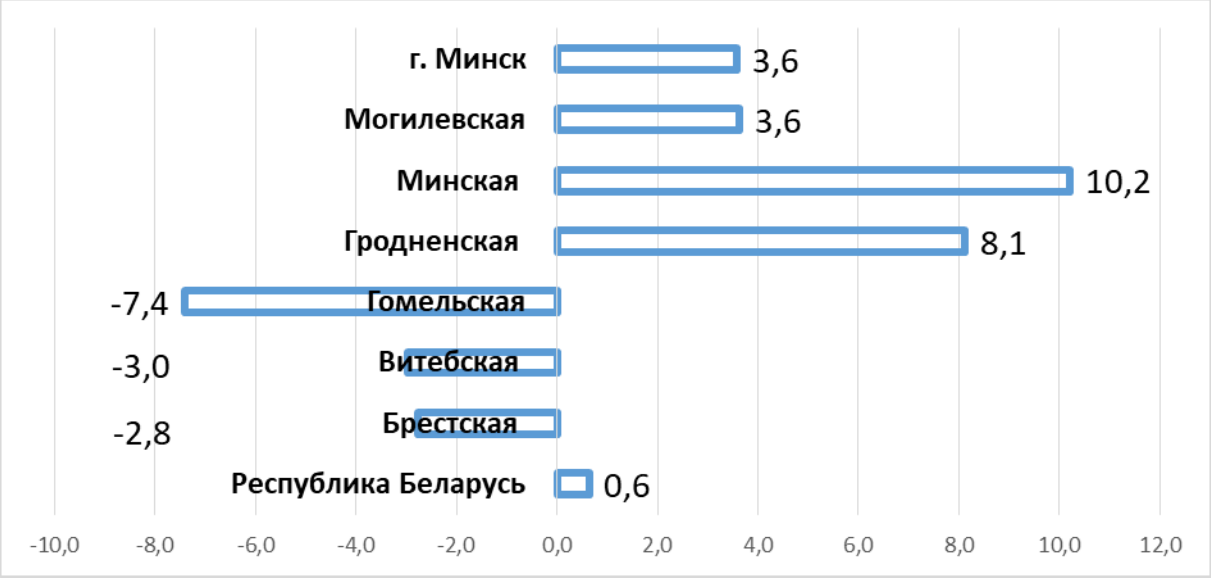


Рисунок 4 – Темпы изменения среднегодового количества детей в возрасте 0–17 лет, обследованных на туберкулез рентгено-флюорографическим методом, в Республике Беларусь, г. Минске и областях за периоды 2018–2019 и 2020–2021 годы (%)

Как видно из рисунка 4, среднегодовое количество детей в возрасте 0–17 лет, обследованных на туберкулез рентгено-флюорографическим методом, за два анализируемых периода (2018–2019 и 2020–2021 годы) в Республике Беларусь осталось почти на прежнем уровне, темп изменения составил всего (+0,6%). По регионам темпы изменения существенно варьировали. В Минской, Гродненской, Могилевской областях и г. Минске среднегодовое количество обследованных детей увеличилось соответственно на (+10,2%), (+8,1%), (+3,6%), (+3,6%), а в Гомельской, Витебской и Брестской областях – снизилось соответственно на (-7,8%), (-3,0%), (-2,8%). Следовательно, пандемия COVID-19 по-разному отразилась на среднегодовом количестве детей, обследованных на туберкулез рентгено-флюорографическим методом, в регионах республики. В стране среднегодовое число обследованных детей осталось на прежнем уровне.

Темпы снижения среднегодового количества детей в возрасте 0–14 лет, обследованных на туберкулез методом иммунодиагностики, в Республике Беларусь, г. Минске и областях за периоды 2018–2019 и за 2020–2021 годы представлены на рисунке 5.

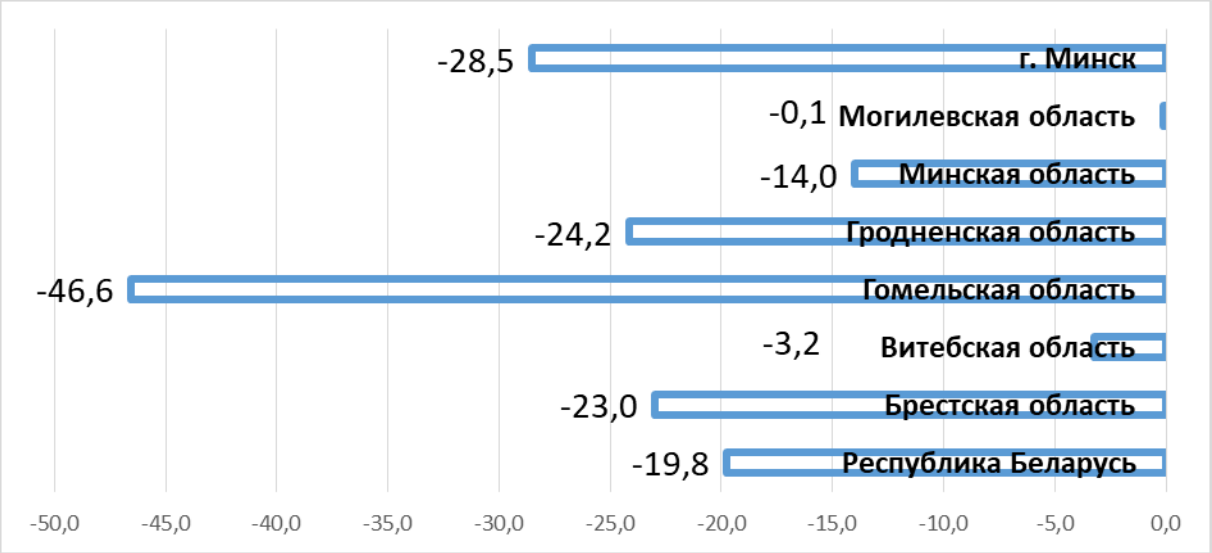


Рисунок 5 – Темпы снижения среднегодового количества детей в возрасте 0–14 лет, обследованных на туберкулез методом иммунодиагностики, в Республике Беларусь, г. Минске и областях за периоды 2018–2019 и 2020–2021 годы (%)

Как видно из рисунка 5, среднегодовое количество детей в возрасте 0–14 лет, обследованных на туберкулез методом иммунодиагностики, за два анализируемых периода (2018–2019 и 2020–2021 годы) в Республике Беларусь существенно уменьшилось. Темп снижения составил (-19,8%). По регионам страны темпы снижения существенно колебались от (-0,1%) в Могилевской области (самое незначительное снижение) до (-46,6%) в Гомельской области (самое выраженное снижение). Значительно уменьшилось среднегодовое количество обследованных на туберкулез детей в г. Минске (-28,5%), в Гродненской (-24,2%), Брестской (-23,0%), Минской (-14,0%) областях. Незначительное снижение отмечалось в Витебской области (-3,2%). Следовательно, пандемия COVID-19 отрицательно повлияла на проведение обследования детей в возрасте 0–14 лет на туберкулез методом иммунодиагностики в регионах страны и в целом по Республике Беларусь.

Темпы снижения среднегодового количества детей в возрасте 15–17 лет, обследованных на туберкулез методом иммунодиагностики, в Республике Беларусь, г. Минске и областях за периоды 2018–2019 и 2020–2021 годы представлены на рисунке 6.

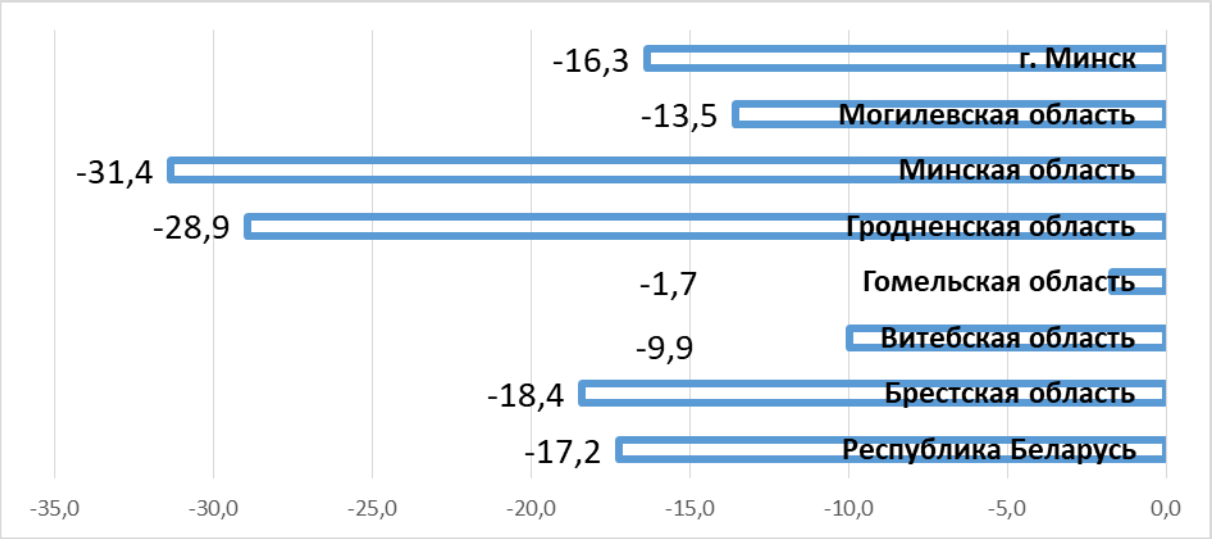


Рисунок 6 – Темпы снижения среднегодового количества детей в возрасте 15–17 лет, обследованных на туберкулез методом иммунодиагностики, в Республике Беларусь, г. Минске и областях за периоды 2018–2019 и 2020–2021 годы (%)

Как видно из рисунка 6, в Республике Беларусь среднегодовое количество детей в возрасте 15–17 лет, обследованных на туберкулез методом иммунодиагностики, за два анализируемых периода (2018–2019 и 2020–2021 годы) существенно уменьшилось. Темп снижения составил (-17,2%). По регионам страны темпы снижения значительно варьировали от (-1,7%) в Гомельской области (самое незначительное снижение) до (-31,4%) в Могилевской области (самое выраженное снижение). Значительно уменьшилось среднегодовое количество обследованных детей в Гродненской (-28,9%), Брестской (-18,4%) областях, в г. Минске (-16,3%), в Могилевской области (-13,5%). Несколько меньше снижение отмечалось в Витебской области (-9,9%). Следовательно, пандемия COVID-19 отрицательно повлияла на проведение обследования детей в возрасте 15–17 лет на туберкулез методом иммунодиагностики в регионах республики.

На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. За период 2018–2019 годы в Республике Беларусь рентгено-флюорографическим методом в среднем ежегодно обследовалось на туберкулез 97 787 детей в возрасте 0–17 лет, за период 2020–2021 годы – 98 414 ребенка; методом иммунодиагностики соответственно – 107 745 и 86 435 детей в возрасте 0–14 лет и 56 964 и 47 144 ребенка в возрасте 15–17 лет. Ранговое распределение мест регионов по среднегодовому количеству обследованных детей отличалось при сравнении двух анализируемых периодов.

2. Пандемия COVID-19 по-разному отразилась на среднегодовом количестве детей, обследованных на туберкулез рентгено-флюорографическим методом, в регионах республики. В Минской, Гродненской, Могилевской областях и г. Минске среднегодовое число обследованных детей увеличилось, а в Гомельской, Витебской и Брестской областях – снизилось.

3. Пандемия COVID-19 отрицательно отразилась на проведении обследования детей в возрасте 0–14 лет на туберкулез методом иммунодиагностики. Во всех регионах отмечалось снижение среднегодового количества обследованных детей: от (-0,1%) в Могилевской области до (-46,6%) в Гомельской области.

4. Пандемия COVID-19 отрицательно отразилась на проведении обследования детей в возрасте 15–17 лет на туберкулез методом иммунодиагностики. Во всех регионах республики отмечалось снижение среднегодового количества обследованных детей: от (-1,7%) в Гомельской области до (-31,4%) в Могилевской области.

Литература

1. Vonasek, B., Ness, T., Takwoingi, Y., et al. Screening tests for active pulmonary tuberculosis in children // Cochrane Database Syst Rev. – 2021. – 6:CD013693. – doi:10.1002/14651858.CD013693.pub2.

PREVENTIVE EXAMINATIONS FOR TUBERCULOSIS OF THE CHILD POPULATION OF THE REPUBLIC OF BELARUS

Gorbach L.A., Bogdanovich N.S.

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

The average annual number of children examined for tuberculosis by X-ray fluorography, immunodiagnostics was studied in the Republic of Belarus, Minsk and regions. The rates of change in the analyzed indicators for two periods are estimated – before the COVID-19 pandemic, 2018–2019 and during the COVID-19 pandemic, 2020–2021. It was found that the COVID-19 pandemic did not affect the average annual number of children examined by X-ray fluorography. However, the COVID-19 pandemic has had a negative impact on the screening of children for tuberculosis by immunodiagnostics. In all regions and in the Republic of Belarus, there was a significant decrease in the average annual number of children examined by immunodiagnostics.

Key words: children, tuberculosis, preventive examinations, immunodiagnostics.

Поступила 31.10.2022

УДК 616-053.31:616.24-002-056.7:004.9

ПРОВЕРКА ВАЛИДНОСТИ МАТЕМАТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ С КОМПЬЮТЕРНЫМИ ПРОГРАММАМИ СОПРОВОЖДЕНИЯ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВЕРОЯТНОСТИ РАЗВИТИЯ ВРОЖДЕННОЙ ПНЕВМОНИИ У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

Горячко А.Н.[1], Уварова Е.В.[1], Пивченко Т.П.[1], Гохт А.А.[2]

[1] Учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет»,
[2] УЗ «6-я городская клиническая больница»,
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Проведено комплексное обследование 116 доношенных новорожденных с разработкой математических моделей и компьютерных программ сопровождения для определения вероятности развития врожденной пневмонии. Проверка валидности экспресс-метода и прогностической модели осуществлялась с дополнительным набором 54 доношенных новорожденных. Полученные результаты по экспресс-методу с чувствительностью равной 0,77, специфичностью – 0,96, прогностической значимостью положительного результата теста – 0,95, прогностической значимостью отрицательного результата теста – 0,82, отношением правдоподобия – 21,54 и прогностической модели с чувствительностью – 0,91, специфичностью – 0,97, прогностической значимостью положительного результата теста – 0,95, прогностической значимостью отрицательного результата теста – 0,94, отношением правдоподобия – 29,09, свидетельствуют об их высокой прогностической мощности.

Ключевые слова: доношенные новорожденные, врожденная пневмония, валидность, математическая модель, компьютерная программа.

Введение. В современных условиях становится актуальным направление медицинской науки, связанное с доклинической диагностикой патологических состояний, и персонифицированный подход к лечению пациентов. Отличительной характеристикой данной концепции является применение передовых компьютерных технологий, обеспечивающих максимально эффективную тактику, с целью сохранения и улучшения здоровья [1].

Цель исследования: проверка валидности математических моделей с компьютерными программами сопровождения для определения вероятности развития врожденной пневмонии у доношенных новорожденных.

Материалы и методы исследования. Проведено комплексное обследование 116 доношенных новорожденных, находившихся в родильном физиологическом отделении, отделении анестезиологии и реанимации (с палатами для новорожденных детей) и педиатрическом отделении для новорожденных «РНПЦ «Мать и дитя». Дети поступали на лечение и выхаживание из 10 учреждений здравоохранения Республики Беларусь с 2017 по 2019 годы.

Все новорожденные были разделены на две группы.

В исследуемую группу вошли 53 доношенных новорожденных с врожденной пневмонией, со сроком гестации 39,0 (39,0–40,0) недель, массой тела 3370,0 (2980,0–3650,0) г, длиной тела 53,0 (50,0–54,0) см, окружностью головы 35,0 (34,0–35,0) см, окружностью груди 34,0 (33,0–35,0) см.

Критериями постановки диагноза «врожденная пневмония» являлись: клинические и лабораторные данные, наличие инфильтративных теней на рентгенограмме легких в первые 72 часа жизни. Критерии исключения: наличие хромосомной патологии и генетических заболеваний, антенатально выявленные пороки развития, рождение в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий.

Контрольную группу составили 63 здоровых доношенных новорожденных, со сроком гестации 39,0 (39,0–40,0) недель, массой тела 3370,0 (3250,0–3620,0) г, длиной тела 52,0 (52,0–53,0) см, окружностью головы 35,0 (34,0–36,0) см, окружностью груди 34,0 (33,0–34,0) см.

При сравнении антропометрических показателей новорожденных обеих групп достоверных различий не выявлено.

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакета программ Statistica 10 и Microsoft Excel. Нормальность распределения количественных признаков оценивалась тестами Колмогорова-Смирнова и Лиллиефорса. При нормальном распределении величин рассчитывали среднее и его среднеквадратичное отклонение (M±SD), критерий Стьюдента (t), при отличном от нормального – медиану (Me), интерквартильный размах (25%–75%) и интервал процентильного размаха. Для определения статистически значимых различий качественных величин использовался метод хи-квадрат Пирсона (χ^2) или точный критерий Фишера (F). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Прогностическая ценность каждого из факторов и их совокупность оценивались с помощью бинарной логистической регрессии: универсального коэффициента, площади под ROC-кривой, чувствительности и специфичности ROC-анализа [2, 3].

Работа выполнена в рамках проекта Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований № М17-002.

Карты обследования новорожденных детей и информированное согласие для проведения исследований утверждены на заседании комиссии по медицинской этике Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя».

На всех обследованных новорожденных получены информированные согласия от законных представителей (мать или отец).

Результаты исследования и обсуждение. Определены статистически значимые факторы, ассоциированные с развитием врожденной пневмонии у доношенных новорожденных: из акушерско-гинекологического и соматического анамнеза жизни матери – самопроизвольный выкидыш, неразвивающаяся беременность и хронический пиелонефрит; из осложнений беременности – хроническая внутриматочная гипоксия плода, хроническая фетоплацентарная недостаточность и преэклампсия; по результатам исследования плаценты – наличие воспалительных изменений в плаценте; по результатам клинических проявлений в первые 72 часа жизни – наличие дыхательной недостаточности.

Из базы данных доношенных новорожденных обеих групп с выделенными факторами проведен выбор их сочетания, имеющего слабую корреляционную связь и высокий универсальный коэффициент. В связи с высокой связью между хронической фотоплацентароной недостаточностью и воспалительными изменениями в плаценте были построены две математические модели.

На основании бинарной логистической регрессии с учетом самопроизвольного выкидыша, хронической фетоплацентарной недостаточности, хронической

внутриматочной гипоксии плода и дыхательной недостаточности выведена математическая формула с универсальным критерием коэффициента χ^2=98,79, p<0,001.

При анализе ROC-кривой формулы полученые переменные в уравнении математической модели представлены в таблице 1 и рисунке 1.

Таблица 1 – Переменные в уравнении экспресс-модели

Переменные	B	S. E.	Wald	df	Sig	EXP (B)	95% CI for EXP (B)	
							Lower	Upper
СВ	4,10	1,18	11,97	1	0,001	60,23	5,91	613,92
ХФПН	2,60	1,41	3,42	1	0,065	13,48	0,85	212,52
ХВГП	2,62	1,40	3,52	1	0,061	13,73	0,89	211,69
ДН	5,21	0,86	36,37	1	0,000	183,88	33,77	1001,2
Константа	–2,47	0,47	28,04	1	0,000	0,085	–	–

Наличие высоких значений отрицательного удвоенного логарифма функции правдоподобия –2LL=61,161 и меры определенности R^2=0,768, подтверждает высокую статистическую значимость переменных модели по Вальду.

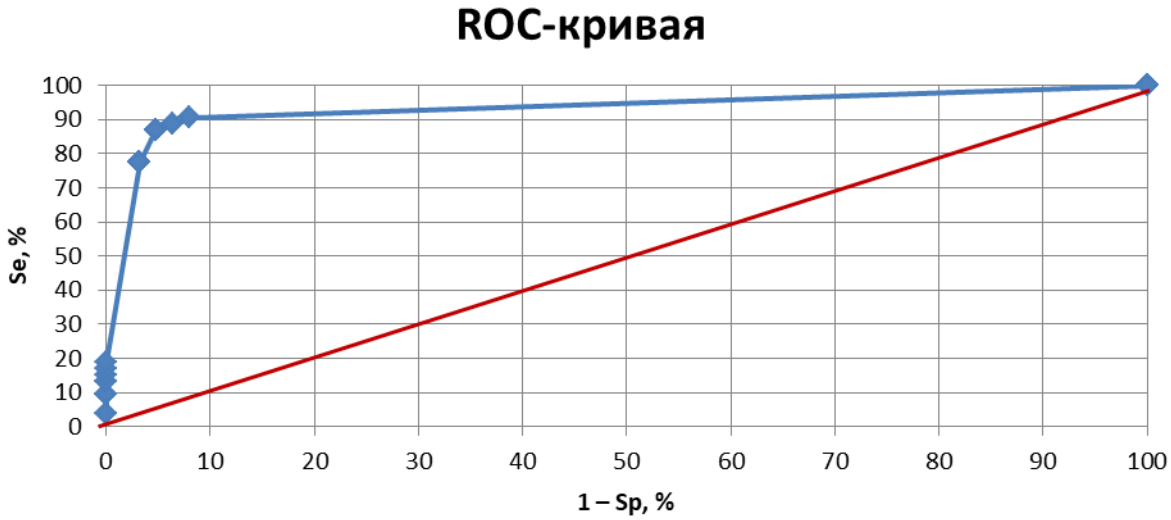


Рисунок 1 – ROC-кривая математической модели развития пневмонии у доношенных новорожденных экспресс-методом

По результатам ROC-кривой (рисунок 1) рассчитано пороговое значение $p \geq 0{,}53$, определяющее вероятность развития врожденной пневмонии. Расчет показателя p экспресс-методом выполняется по формуле:

$$p=1/(1+e^{(-2{,}47 + 5{,}21ДН + 4{,}1СВ + 2{,}62ХВГП + 2{,}6ХФПН)}),$$ где:

ДН – дыхательная недостаточность;

СВ – самопроизвольный выкидыш в анамнезе;

ХВГП – хроническая внутриматочная гипоксия плода в настоящую беременность;

ХФПН – хроническая фетоплацентарная недостаточность в настоящую беременность.

В случае, если величина показателя *p* равна либо больше установленного порогового значения (≥0,53), вероятность развития врожденной пневмонии высокая.

Определена чувствительность, отражающая долю положительных результатов, идентифицированных как характеристика новорожденных с пневмонией (90,6%). Специфичность, отражающая долю отрицательных результатов, идентифицированных как здоровые (92,1%), с площадью под ROC-кривой AUC=0,93±0,054, $p<0,001$ (95% ДИ 0,88–0,98).

На основании ROC-анализа компьютером представлен прогнозируемый вариант математической модели экспресс-метода (таблица 2).

Таблица 2 – Классификационная таблица распределения компонентов на основании экспресс-метода у доношенных новорожденных

Группы наблюдения	Прогнозируемый вариант		
	Группы		Прогнозируемый процент
	Здоровые	С врожденной пневмонией	
Здоровые	58	5	92,1%
С врожденной пневмонией	5	48	90,6%
Общий процент	–	–	91,4%

С учетом ROC-модели разработана компьютерная программа сопровождения (http://pneu.bsmu.by; https://www.bsmu.by в меню Врач/Провизор: «Диагностика врожденной пневмонии»), позволяющая дистанционно проводить расчет пороговых значений переменных экспресс-метода [4, 5].

С помощью этой программы определены пороговые значения для самопроизвольного выкидыша – 0,836, хронической внутриматочной гипоксии плода – 0,537, хронической фетоплацентарной недостаточности – 0,533 и дыхательной недостаточности – 0,939.

С использованием бинарной логистической регрессии на основании ранее установленных факторов (самопроизвольного выкидыша, хронической внутриматочной гипоксии плода, наличия воспалительных изменений в плаценте и дыхательной недостаточности) выведена математическая формула с универсальным критерием коэффициента $\chi^2=104,14$, $p<0,001$.

При анализе ROC-кривой формулы полученные переменные в уравнении математической модели представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Переменные в уравнении прогностической модели

Переменные	B	S. E.	Wald	df	Sig	EXP (B)	95% CI for EXP (B)	
							Lower	Upper
СВ	4,20	1,22	11,8	1	0,001	66,45	6,09	724,94
ХВГП	1,85	1,54	1,5	1	0,228	6,35	0,31	128,63
ИПВХ	3,01	1,05	8,2	1	0,004	20,19	2,58	158,06
ДН	5,31	0,90	35,1	1	0,000	202,18	34,87	1172,4
Константа	–2,75	0,53	27,1	1	0,000	0,06	–	–

Наличие высоких значений отрицательного удвоенного логарифма функции правдоподобия –2LL=55,805 и меры определенности R^2=0,792 подтверждает высокую статистическую значимость переменных модели по Вальду.

По результатам ROC-кривой (рисунок 2) рассчитано пороговое значение $p \geq 0{,}56$. Расчет вероятности прогностической модели выполняется по формуле

$$p = 1/(1+e^{(-2{,}75 + 5{,}31ДН + 4{,}2СВ + 3{,}01ИПВХ + 1{,}85ХВГП)}),$$ где

ДН – дыхательная недостаточность;

СВ – самопроизвольный выкидыш в анамнезе;

ИПВХ – изменения в плаценте воспалительного характера;

ХВГП – хроническая внутриматочная гипоксия плода в настоящую беременность.

В случае, если величина показателя *p* равна либо больше установленного порогового значения (≥0,56), вероятность развития врожденной пневмонии высокая.

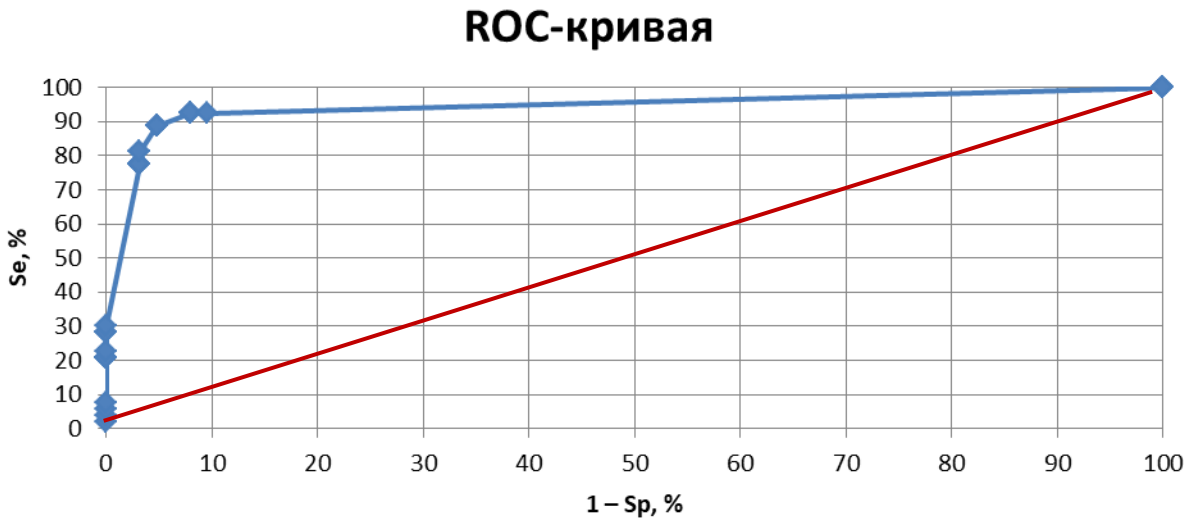


Рисунок 2 – ROC-кривая прогностической модели развития пневмонии у доношенных новорожденных

Для данной модели определена чувствительность и специфичность. Чувствительность, отражающая долю положительных результатов, равна 92,5%, специфичность, отражающая долю отрицательных результатов, – 92,1%, площадь под ROC-кривой AUC=0,94±0,054, $p<0{,}001$ (95% ДИ 0,90–0,99).

На основании ROC-анализа компьютером представлен прогнозируемый вариант модели у доношенных новорожденных (таблица 4).

Таблица 4 – Классификационная таблица распределения компонентов на основании прогностической модели у доношенных новорожденных

Группы наблюдения	Прогнозируемый вариант		
	Группы		Прогнозируемый процент
	Здоровые	С врожденной пневмонией	
Здоровые	58	5	92,1%
С врожденной пневмонией	4	49	92,5%
Общий процент	–	–	92,3%

С учетом ROC-модели разработана компьютерная программа сопровождения (http://pneu.bsmu.by; https://www.bsmu.by в меню Врач/Провизор: «Диагностика врожденной пневмонии»), позволяющая дистанционно проводить расчет пороговых значений переменных прогностической модели [5, 6].

С помощью данной программы определены пороговые значения для самопроизвольного выкидыша – 0,810, хронической внутриматочной гипоксии плода – 0,289, воспалительных изменений в плаценте – 0,565 и дыхательной недостаточности – 0,928.

Проведение клинического исследования с проверкой валидности математических моделей для доношенных новорожденных.

Для проверки мощности математических моделей был проведен дополнительный набор 54 доношенных новорожденных, не вошедших в ранее представленные модели.

В исследуемую группу вошел 21 доношенный новорожденный с врожденной пневмонией в сроке гестации 40,0 (39,0–40,0) недель, с массой тела 3220,0 (3050,0–3540,0) г, длиной тела 52,0 (51,0–53,0) см, окружностью головы 35,0 (34,0–36,0) см, окружностью груди 33,0 (32,0–34,0) см.

Для контрольной группы проведено исследование 33 здоровых доношенных новорожденных в сроке гестации 40,0 (39,0–40,0) недель, с массой тела 3380,0 (3240,0–3620,0) г, длиной тела 52,0 (51,0–54,0) см, окружностью головы 35,0 (34,0–36,0) см, окружностью груди 33,0 (33,0–34,0) см.

Проведен учет параметров метода определения вероятности развития врожденной пневмонии у доношенных новорожденных (таблица 5).

Таблица 5 – Показатели метода определения вероятности развития врожденной пневмонии у доношенных новорожденных, % (абс.)

Показатели	Исследуемая группа, n=21	Группа контроля, n=33
Самопроизвольный выкидыш	28,6 (6)	3,0 (1)
Хроническая внутриматочная гипоксия плода	4,8 (1)	3,0 (1)
Хроническая фетоплацентарная недостаточность	19,0 (4)	21,1 (4)
Изменения в плаценте воспалительного характера	19,0 (4)	0,0 (0)
Дыхательная недостаточность	95,2 (20)	0,0 (0)

Проведено прогностический расчет экспресс-методом для доношенных новорожденных (таблица 6).

Таблица 6 – Распределение компонентов на основании экспресс-метода у доношенных новорожденных

Группы наблюдения	Группы		Процент исследований
	Здоровые	С врожденной пневмонией	
Здоровые	27	6	81,8%
С врожденной пневмонией	1	20	95,2%
Общий процент	–	–	88,5%

Между 58/63 (92,1%) здоровыми доношенными и 48/53 (90,6%) доношенными с врожденной пневмонией согласно компьютерному прогнозу (таблица 2) и 27/33 (81,8%) здоровыми доношенными (χ^2=2,24, p=0,134) и 20/21 (95,2%) доношенными (таблица 6) с врожденной пневмонией (χ^2=0,44, p=0,507) согласно клиническому исследованию значимых различий не выявлено.

При проверке мощности экспресс-метода получены следующие результаты: с чувствительностью, равной 0,77, специфичностью – 0,96, прогностической значимостью положительного результата теста – 0,95, прогностической значимостью отрицательного результата теста – 0,82 и отношением правдоподобия – 21,54.

Проведено прогностической расчет вероятности развития пневмонии на основании математической модели для доношенных новорожденных (таблица 7).

Таблица 7 – Распределения компонентов на основании прогностической модели у доношенных новорожденных

Группы наблюдения	Группы		Процент исследований
	Здоровые	С врожденной пневмонией	
Здоровые	31	2	93,9%
С врожденной пневмонией	1	20	95,2%
Общий процент	–	–	94,6%

Между 58/63 (92,1%) здоровыми доношенными и 49/53 (92,5%) доношенными с врожденной пневмонией согласно компьютерному прогнозу (таблица 4) и 31/33 (93,9%) здоровым доношенным (χ^2=0,11, p=0,737) и 20/21 (95,2%) доношенными с врожденной пневмонией (χ^2=0,19, p=0,667) согласно клиническому исследованию (таблица 7) значимых различий не выявлено.

При проверке мощности прогностической модели получены следующие результаты: чувствительность – 0,91, специфичность – 0,97, прогностической значимостью положительного результата теста – 0,95, прогностической значимостью отрицательного результата теста – 0,94 и отношением правдоподобия – 29,09, что свидетельствует о высокой мощности предлагаемых моделей.

Выводы:

1. По данным ROC-анализа для доношенных новорожденных разработаны математические модели и компьютерные программы сопровождения, имеющие высокую прогностическую значимость: экспресс-метода с универсальным коэффициентом χ^2=98,79, p<0,001, чувствительностью – 90,6%, специфичностью – 92,1% и площадью под ROC-кривой AUC=0,93±0,054, p<0,001 (95% ДИ 0,88–0,98); для прогностической модели с универсальным коэффициентом χ^2=104,14, p<0,001, чувствительностью – 92,5%, специфичностью – 92,1% и площадью под ROC-кривой AUC=0,94±0,054, p<0,001 (95% ДИ 0,90–0,99).

2. Проведенные клинические исследования с валидизацией моделей для доношенных новорожденных: экспресс-методом с чувствительностью, равной 0,77, специфичностью – 0,96, прогностической значимостью положительного результата теста – 0,95, прогностической значимостью отрицательного результата теста – 0,82 и отношением правдоподобия – 21,54; прогностической моделью с чувствительностью – 0,91, специфичностью – 0,97, прогностической значимостью положительного

результата теста – 0,95, прогностической значимостью отрицательного результата теста – 0,94 и отношением правдоподобия – 29,09, что свидетельствует об их высокой прогностической мощности.

Литература

1. Дедов, И.И. Персонализированная медицина / И.И. Дедов // Вестн. РАМН. – 2019. – Т. 74, № 1. – С. 61–70. – doi: 10.15690/vramn1108.

2. Петри, А. Наглядная медицинская статистика / А. Петри, К. Сэбин; пер. с англ. под ред. В.П. Леонова. – 3-е изд., перераб. и доп. – ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 216 с.

3. Ланг, Т.А. Как описать статистику в медицине: аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов / Т.А. Ланг, М. Сесик ; пер. с англ. под ред. В.П. Леонова. – М. : Практ. мед., 2011. – 480 с.

4. Горячко, А.Н. Экспресс-метод для определения вероятности развития врожденной пневмонии у доношенных новорожденных / А.Н. Горячко, А.В. Сукало // Здоров'я дитини. – 2020. – Т. 15. – № 2. – С. 120–126. – DOI: 10.22141/2224-0551.15.2.2020.200275.

5. Метод определения вероятности развития врожденной пневмонии у доношенных новорожденных [Электронный ресурс] : инструкция по применению : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 21.05.2021 рег. № 022-0321 / А.Н. Горячко, А.В. Сукало, Е.А. Улезко, Т.П. Павлович; Респ. науч.-практ. центр "Мать и дитя". – Минск, 2021. – Режим доступа: http://med.by/methods/pdf/022-0321.pdf . – Дата доступа: 22.06.2022.

6. Горячко, А.Н. Прогностическая модель для определения вероятности развития врожденной пневмонии у доношенных новорожденных / А.Н. Горячко, А.В. Сукало // Здоров'я дитини. – 2019. – Т. 14. – № 4. – С. 256–261. – DOI: 10.22141/2224-0551.14.4.2019.174040.

VALIDATION OF MATHEMATICAL MODELS WITH COMPUTER SUPPORT PROGRAMS TO DETERMINE THE PROBABILITY OF DEVELOPING CONGENITAL PNEUMONIA IN FULL-TERM NEWBORNS

Goryachko A.N.[1], Uvarova E.V.[1], Pivchenko T.P.[1], Gocht A.A.[2]

[1] Educational institution «Belarusian State Medical University»,
[2] Health care institution «6th City Clinical Hospital»,
Minsk, Belarus

A comprehensive examination of 116 full-term newborns was conducted, with the development of mathematical models and computer support programs to determine the likelihood of developing congenital pneumonia. Validation of the express method and the prognostic model was carried out with an additional set of 54 full-term newborns. The results obtained by the express method with sensitivity equal to 0.77, specificity – 0.96, prognostic significance of a positive test result – 0.95, prognostic significance of a negative test result – 0.82, likelihood ratio – 21.54 and prognostic model with sensitivity – 0.91, specificity – 0.97, prognostic significance of a positive test result – 0.95, prognostic significance of a negative result tests – 0.94, likelihood ratio – 29.09, indicate their high predictive power.

Keywords: full-term newborns, congenital pneumonia, validity, mathematical model, computer program.

Поступила 12.09.2022

УДК 615.835.3:616-71

СИСТЕМЫ АВТОМАТИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ ДОТАЦИИ КИСЛОРОДА: ПОЛЕЗНАЯ ОПЦИЯ ИЛИ ОЧЕРЕДНОЙ МАРКЕТИНГОВЫЙ ХОД

Грязнов В.В., Дроздовский Д.Б., Наумов В.В., Станилевич В.С., Сенько О.А., Солошкин Д.А., Цыбина В.В.

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

Резюме. Подавляющее большинство глубоко недоношенных детей нуждается в проведении оксигенотерапии, параметры которой подбираются на основании уровня насыщения кислородом крови, регистрируемого в ходе проведения пульсоксиметрии (SpO_2). За последние два десятилетия были разработаны многочисленные алгоритмы автоматической дотации кислорода пациенту для поддержания целевых значений SpO_2, которые были внедрены в современные неонатальные вентиляторы с целью оптимизации кислородного статуса недоношенных детей. В настоящем обзоре литературы исследуется доказательная база применения автоматизированного контроля кислорода, с целью возможной ее имплементации в рутинную практику отделений неонатальных реанимаций.

Ключевые слова: кислород, оксигенация, недоношенный ребенок, респираторная терапия.

Введение. Гипоксемия – одна из наиболее распространенных причин недостаточной доставки кислорода к органам и тканям у новорожденных детей [1, 2, 3].

Как известно, наиболее универсальным методом устранения гипоксемии и гипоксии в неонатологии является дотация кислорода, фракция которого в дыхательной смеси, по мере прогрессирования явлений гипоксемической дыхательной недостаточности неуклонно растет [4]. Вместе с тем следует избегать не только гипоксии, но и гипероксии. Считаем важным отметить, что некоторые клиницисты пренебрегают тем фактом, что кислород, особенно в неонатологии, необходимо рассматривать с позиции лекарственного средства. Терапия, спасающая жизнь, в то же время может служить фактором риска развития тяжелых осложнений, таких как бронхолегочная дисплазия (БЛД) и ретинопатия недоношенных (РПН) [5, 6]. В этой связи мониторинг кислородного статуса у новорожденных детей на фоне дотации дополнительного кислорода имеет принципиальное значение. Наиболее распространенным методом оценки адекватности кислородного статуса в неонатологии служит SpO_2 [1]. Несмотря на то, что к настоящему времени проведено множество исследований, дебаты о том, что лучше – низкий диапазон данных (85–89%) или высокий (91–95%), остаются открытыми. Так, длительное пребывание недоношенного в низком диапазоне ассоциировано с увеличением риска смерти и некротизирующего энтероколита, в то время как высокие значения SpO_2 увеличивают риск РПН [4, 7, 8, 9]. В сложившейся ситуации очевидно, что принятие единственно верного решения в отношении оптимальных значений SpO_2 представляется весьма проблематичным. В тоже время на протяжении последних лет рекомендации консенсусных документов

американских и европейских специалистов однозначны: оптимальный уровень SpO_2 для недоношенных детей соответствует диапазону 90–94% [10, 11].

Однако важность проблемы оптимальной оксигенации определяется не только поиском оптимального целевого уровня SpO_2, но и возможностью его поддержания на фоне проводимой интенсивной терапии новорожденным пациентам [11]. Последнее подтверждается данными крупных рандомизированных контролируемых исследований, анализ которых показал, что уровень SpO_2 пациентов, включенных в исследование, находился достаточно продолжительное время за пределами запланированного целевого показателя (от 9,1 до 27,4% времени исследования с уровнем SpO_2 <85% в группе с целевыми показателями 85–89% и от 11,1 до 33% времени исследования с уровнем SpO_2 >95% в группе с целевыми показателями 90–94%) [12, 13, 14, 15]. Наиболее вероятными причинами данного обстоятельства являются, с одной стороны – физиологические особенности глубоко недоношенных детей, приводящие к колебаниям SpO_2, а с другой – неэффективная ручная регулировка уровня FiO_2, которая может быть как поздней и неполноценной, так и длительной и чрезмерной.

В действительности недоношенные дети достаточно часто имеют эпизоды спонтанной перемежающейся гипоксемии (СПГ), которые более распространены у детей, находящихся на пролонгированной искусственной вентиляции легких (ИВЛ), и их частота увеличивается с постнатальным возрастом и с прогрессированием БЛД. Основным механизмом, запускающим перемежающуюся гипоксемию, являются сокращения мышц живота, которые противодействуют дыхательной активности пациента, что сопровождается «борьбой» с аппаратом ИВЛ, рассинхронизацией, что в конечном итоге приводит к уменьшению объема легких, нарушению механики дыхания и гиповентиляции [1].

Терапия таких эпизодов главным образом включает в себя коррекцию параметров ИВЛ. Повышение положительного давления в конце выдоха (англ. PEEP – Positive End-Expiratory Pressure) позволяет увеличить объем легких и базальный уровень оксигенации, но лишь частично эффективно предотвращает эпизоды СПГ, вызванные активным выдохом. Фактически повышение внутригрудного давления при форсированном сокращении мышц живота значительно превышает уровень PEEP. Высокое пиковое давление на вдохе PIP (англ. – Peak Inspiratory Pressure) или частота аппаратных вдохов могут ограничивать число эпизодов СПГ, однако такая стратегия может способствовать гипервентиляции в периоды, когда у младенца нет эпизодической гипоксемии, и тем самым опосредованно способствовать повреждению легочной ткани. Проведение ИВЛ с гарантированным объемом в сравнении с традиционной ИВЛ с контролем по давлению также ассоциировано со снижением частоты возникновения СПГ, однако слабо эффективно в отношении профилактики развития СПГ. Кроме того, терапевтический эффект достигается только при условии, что установленный «гарантированный» дыхательный объем превышает таковой при традиционной ИВЛ, что может сопровождаться использованием чрезмерного дыхательного объема и PIP в периоды, когда респираторный статус пациента относительно стабилен. Высокие значения SpO_2 также могут снижать частоту и тяжесть СПГ, однако в то же время способствуют гипероксигенации. Как правило, стратегия повышения дотации кислорода в ответ на снижение SpO_2 и впоследствии поддержание высокого уровня содержания кислорода в дыхательной смеси газов

с целью предотвращения развития СПГ неэффективна в среднесрочной и долгосрочной перспективе, и вскоре эпизоды СПГ появляются вновь [16].

Вышеизложенные факты являлись основанием для разработки систем, позволяющих автоматически контролировать дотацию кислорода пациенту для поддержания SpO_2 в целевом диапазоне, ограничивая эпизоды как гипоксии, так и гипероксии, а также снижая нагрузку на медицинский персонал. Традиционно эта система включает в себя 3 компонента: пульсоксиметр, аппарат ИВЛ, а также алгоритм, который регулирует корректировку дотации кислорода во вдыхаемой смеси газов в зависимости от изменений уровня SpO_2 данного пациента.

Наиболее распространенные модели, применяемые в неонатологии, перечислены в таблице 1 [16].

Таблица 1 – Наиболее распространенные системы автоматического контроля дотации кислорода по данным уровня SpO_2

Название	Производитель	Алгоритм
Fabian H™FO	Acutronic, Hirzel, Switzerland	PRICO®
SLE6000	SLE Limited, South Croydon,	OxyGenie®
Avea™	Vyaire Medical, CA, USA	$CLiO_2$™
Sophie	Sophie Fritz Stephan GmbH, Gackenbach Germany	SPO_2C®
Leoni plus	Heinen & Loewenstein GmbH, Bad Ems, Germany	CLAC®

Поскольку в основу систем, перечисленных в таблице 1, положены принципиально разные алгоритмы, то клинические эффекты, описанные в исследованиях, с их применением могут зависеть не только от изучаемой популяции, типа респираторной поддержки и выбранного целевого диапазона SpO_2, но и от алгоритма работы системы.

В большинстве доступных сегодня работ сравнивалась эффективность автоматического контроля доставки кислорода с ручным регулированием. Несмотря на то, что исследования неоднородны по дизайну, размеру популяции, продолжительности, используемому аппарату ИВЛ и соответственно применяемому алгоритму, все они демонстрируют, что автоматизированные системы значительно более эффективны, чем ручное управление, в поддержании целевых показателей SpO_2 [16]. Кроме того, использование автоматического контроля в сравнении с ручным управлением, ассоциировано с меньшим временем пребывания именно в диапазоне SpO_2, превышающем целевые показатели [17]. Возникает логичный вопрос: возможно, автоматизация процесса регулирования оксигенации в сравнении с ручным управлением более эффективна только для предотвращения гипероксии. Чтобы объяснить, почему автоматизированные системы могут менее эффективно работать при гипоксии, мы должны помнить, что замкнутые системы могут реагировать на эпизоды десатурации, но неэффективны для их предотвращения. Кроме того, возможно, что автоматическое увеличение дотации кислорода может ослабить тяжесть гипоксемии, но маловероятно, что оно приведет к немедленному восстановлению кислородного статуса [16]. Однако самые последние исследования, проведенные Dijckman K.P. и Dani C. с соавт., показали, что алгоритм PRICO® не только эффективен в отношении

поддержания уровня SpO_2 в пределах целевого диапазона, но и также снижает продолжительность гипоксемии у недоношенных детей с СПГ, что позволяет предположить, что некоторые алгоритмы могут быть более эффективными при коррекции низких значений SpO_2 [18, 19]. С другой стороны, было бы интересно иметь информацию о сравнительной эффективности различных алгоритмов, однако на сегодняшний день опубликовано не так много работ в этом направлении. Так, в ходе рандомизированного перекрестного исследования Salverda H.H. и соавт., целью которого являлось проведение сравнительного анализа двух алгоритмов (Avea™, $CLiO_2$ и SLE 6000, OxyGenie®) было показано, что за весь период наблюдения, доля пребывания в пределах целевого показателя 91–95% статистически значимо выше при использовании алгоритма OxyGenie® (80,2 (72,6–82,4)% против 68,5 (56,7–79,3)%, $p<0,005$). Достоверной разницы в диапазоне SpO_2 <80% установлено не было (0,5 (0,1–1,0)% против 0,2 (0,1–0,4)%, $p=0,061$). Длительные отклонения показателей SpO_2 от нормы происходили реже во время использования алгоритма OxyGenie® [20].

Следует заметить, что ни одно крупное исследование не изучало, может ли повлиять автоматизированный контроль дотации кислорода на исход у недоношенных детей. Кроме того, было продемонстрировано, что корреляция между частотой и тяжестью СПГ и развитием нервной системы у недоношенных детей становится значимой только в постнатальном возрасте 6–10 недель, когда дотации кислорода и респираторная поддержка часто отсутствуют либо имеют минимальные параметры. В таком ракурсе возможный протекционный эффект автоматического контроля оксигенации для нервной системы недоношенных детей представляется дискутабельным.

В то же время, по данным рабочей группы во главе с Salverda H.H, внедрение в практику систем автоматизированного контроля дотации кислорода (системы $CLiO_2$ и OxyGenie®) не повлияло на показатели смертности и заболеваемости пациентов, однако значимо уменьшило продолжительность ИВЛ [22]. Данная информация может послужить поводом для дальнейшего изучения потенциального протективного эффекта автоматизированных систем дотации кислорода на неврологические исходы у недоношенных детей, поскольку длительная ИВЛ является фактором риска БЛД, развитие которой, как известно, напрямую связано с негативными неврологическими прогнозами [1, 3].

Заключение. Автоматизированные устройства значительно эффективнее ручного управления в поддержании целевых значений SpO_2 и предотвращении эпизодов гипероксии и, в меньшей степени, гипоксии. Кроме того, автоматизация процесса значимо облегчает работу среднего медицинского персонала. Необходимы крупные исследования для оценки фактического влияния автоматической регуляции дотации кислорода на отдаленные исходы у недоношенных новорожденных. С точки зрения практического здравоохранения, информация о влиянии автоматизированных систем на краткосрочные и долгосрочные исходы у недоношенных детей, включая неврологическое развитие в возрасте 2 лет и позже, позволит оптимизировать респираторную терапию в наиболее уязвимой когорте пациентов, новорожденных с очень и экстремально низкой массой тела при рождении. Более того, дальнейшие клинические исследования, сравнивающие эффективность различных алгоритмов, были бы полезны для более эффективной их настройки и коррекции.

Литература

1. Gleason, C.A. Avery's Diseases of the Newborn / C.A. Gleason, S. E. Juul. – 10th ed. – [S. l.] : Elsevier 2018. – 1950 p.

2. Oxygen therapy in preterm infants: recommendations for practice / Sanoj. K.M. Ali [et al.] // Paediatr. and Child Health. – 2021. – Vol. 31. – № 1. –P. 1–6.

3. Rogers' handbook of pediatric intensive care / N.S. Abend [et al.] ; ed.: W. Morrison, K. McMillan, D. Shaffner. – 5th ed. – London : Wolters Kluwer, 2017. – 1083 p.

4. Manja, V., Saugstad, OD, Lakshminrusimha S. Oxygen Saturation Targets in Preterm Infants and Outcomes at 18–24 Months // A Systematic Review. Pediatrics. – 2017. –139:e20161609.

5. Hwang, J.S., Rehan, V.K. Recent advances in bronchopulmonary dysplasia: pathophysiology, prevention, and treatment. – Lung. 2018. –196:129–138.

6. Dogra, M.R., Katoch, D., Dogra, M. An update on retinopathy of prematurity (ROP) // Indian J Pediatr. – 2017. – 84:930–936.

7. Manja,V., Lakshminrusimha, S., Cook, D.J. Oxygen saturation targetrange for extremely preterm infants: a systematic review and meta-analysis // JAMA Pediatr. – 2015. –169:332–340.

8. Askie, L.M., Darlow, B.A., Davis, P.G., et al. Effects of targeting lower versus higher arterial oxygen saturations on death or disability in preterm infants // Cochrane Database Syst Rev. – 2017. – 4:CD011190.

9. Askie, L.M., Darlow, B.A., Finer, N., et al. Association between oxygen saturation targeting and death or disability in extremely preterm infants in the neonatal oxygenation prospective meta-analysis collaboration // JAMA. – 2018. – 319:2190–2201.

10. Cummings, J.J., Polin, R.A., Committee on Fetus and Newborn. Oxygen targeting in extremely low birth weight infants // Pediatrics. – 2016. – 138: e20161576.

11. Sweet, D.G., Carnielli, V., Greisen, G., Hallman, M., Ozek, E., Te Pas, A., Plavka, R., Roehr, C.C., Saugstad, O.D., Simeoni, U., Speer, C.P., Vento, M., Visser, G.H.A., Halliday, H.L.. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome – 2019 Update. Neonatology. –2019. – 115(4):432–450. – doi: 10.1159/000499361. – Epub 2019 Apr 11. PMID: 30974433; PMCID: PMC6604659.

12. Schmidt, B. Whyte, R.K., Shah, P.S., et al. Effects of targeting higher or lower oxygen saturations in centers with more versus less seperation between median saturations // J Pediatr. – 2016. –178:288–291.e2.

13. Tarnow-Mordi, W., Stenson, B., Kirby, A., BOOST-II Australia and United Kingdom Collaborative Groups. Outcomes of two trials of oxygen saturation targets in preterm infants // N Engl J Med. – 2016. – 374: 749–760.

14. Stenson, B.J., Tarnow-Mordi, W.O., Darlow, B.A., et al. Oxygen saturation and outcomes in preterm infants // N Engl J Med. – 2013. – 368:2094–2104.

15. Carlo, W.A., Finer, N.N., Walsh, M.C., et al. SUPPORT study group of the eunice kennedy shriver NICHD neonatal research network. Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants // N Engl J Med. – 2010. – 62:1959–1969.

16. Dani C.. Automated control of inspired oxygen (FiO_2) in preterm infants: Literature review // Pediatr Pulmonol. – 2019 Mar. – 54(3):358–363. – doi: 10.1002/ppul.24238. – Epub 2019 Jan 10. PMID: 30632296.

17. Salverda, H.H., Cramer, S.J.E., Witlox, R.S.G.M., Gale, T.J., Dargaville, P.A., Pauws, S.C., Te Pas, A.B.. Comparison of two devices for automated oxygen control in preterm infants: a randomised crossover trial // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2021. – doi: 10.1136/ archdischild-2020-321387.

18. Dijkman, K.P, Mohns, T., Dieleman, J.P., van Pul, C., Goos, T.G., Reiss, I.K., Andriessen, P., Niemarkt, H.J. Predictive Intelligent Control of Oxygenation (PRICO) in preterm infants on high flow nasal cannula support: a randomised cross-over study // Arch Dis Child Fetal Neonatal. – 2021. – Epub ahead of print.

19. Dani, C., Pratesi, S., Luzzati, M., Petrolini, C., Montano, S., Remaschi, G., Coviello, C. Cerebral and splanchnic oxygenation during automated control of inspired oxygen in preterm infants // Pediatr Pulmonol. – 2021. – 56:2067-72.

20. Salverda, H.H., Oldenburger, N.J., Rijken, M., Pauws, S.C., Dargaville, P.A., Te Pas, A.B.. The effect of automated oxygen control on clinical outcomes in preterm infants: a pre- and post-implementation cohort study // Eur J Pediatr. – 2021. – 180: 2107-2113.

21. Poets, C.F., Roberts, R.S., Schmidt, B., Whyte, R.K., Asztalos, E.V., Bader, D.,Bairam, A., Moddemann, D., Peliowski, A., Rabi, Y., Solimano, A., Nelson, H.; Canadian oxygen trial investigators. Association between intermittent hypoxemia or bradycardia and late death or disability in extremely preterm infants // JAMA. – 2015. – 314: 595–603.

22. Salverda, H.H., Oldenburger, N.J., Rijken, M., Pauws, S.C., Dargaville, P.A., Te Pas, A.B.. The effect of automated oxygen control on clinical outcomes in preterm infants: a pre- and post-implementation cohort study // Eur J Pediatr. – 2021. – 180:2107–2113.

AUTOMATIC OXYGEN SUPPLY CONTROL: A USEFUL OPTION OR ANOTHER MARKETING

Gryaznov V.V., Drozdovsky D.B., Naumov V.V., Stanilevich V.S., Senko O.A., Soloshkin D.A., Tsybina V.V.

State institution «Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child», Minsk, Belarus

The vast majority of very preterm infants receive oxygen therapy, which managed based on the level of blood oxygen saturation recorded during pulse oximetry (SpO_2). Over the past two decades, numerous automatic patient oxygen donation algorithms to maintain SpO_2 targets have been developed and implemented in modern neonatal ventilators and high-flow devices in an attempt to optimize oxygen status in preterm infants. This literature review examines whether the available evidence is sufficient to recommend the implementation of automated oxygen monitoring in the routine practice of neonatal intensive care units.

Keywords: oxygen, oxygenation, preterm infant, respiratory support.

Поступила 20.09.2022

УДК [616-001.186-08:616-001.8-06]:612.13-008-053.31

СЦЕНАРИИ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ ТЯЖЕЛОЙ АСФИКСИИ НА ФОНЕ ОБЩЕЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ГИПОТЕРМИИ

Дегтярева Е.В.[1], Шишко Г.А.[2], Устинович Ю.А.[2], Сущевский А.Б.[1], Малуха В.Л.[1]

[1] Учреждение здравоохранения «5-я городская клиническая больница»
[2] Государственное учреждение образования «БелМАПО»
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Нарушения гемодинамики встречаются у большинства новорожденных с тяжелой гипоксически-ишемической энцефалопатией. Терапевтическая гипотермия уменьшает степень повреждения головного мозга, однако не все новорожденные, пролеченные данной методикой, имеют положительные исходы. Наиболее тяжелые расстройства церебральной и системной гемодинамики отмечаются у детей, имеющих впоследствии неблагоприятные исходы. Коррекция гемодинамических нарушений является необходимым инструментом улучшения исходов тяжелой гипоксически-ишемической энцефалопатии. Инвазивный гемодинамический мониторинг, данные функциональной эхокардиографии и допплерографии головного мозга дают ценную

информацию для выбора оптимальной терапевтической стратегии в каждом конкретном случае.

Ключевые слова: новорожденные, гипоксически-ишемическая энцефалопатия, терапевтическая гипотермия, функциональная эхокардиография, церебральная гемодинамика.

Введение. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ) остается одной из самых актуальных проблем неонатологии. Признанной мировым медицинским сообществом методикой, которая позволяет снизить неблагоприятные последствия перенесенной асфиксии при рождении, является терапевтическая гипотермия [1–4]. Терапевтическая гипотермия (ТГ) улучшает исходы у детей с умеренной и тяжелой ГИЭ, однако не у всех детей в полной мере реализуются ее положительные эффекты. Благодаря современной практике использования ТГ смертность от неонатальной энцефалопатии снизилась с 25 до 9%, а инвалидность – с 20 до примерно 16% за счет снижения частоты развития детского церебрального паралича [3]. Однако нарушения интеллекта и психического развития могут наблюдаться в исходе ГИЭ даже при отсутствии церебрального паралича, следовательно, необходим поиск способов улучшения подобных исходов [3].

Основные патологические процессы, приводящие к ГИЭ – гипоксия и ишемия мозга, связанные с системной гипоксемией и снижением мозгового кровотока. Первоначальной компенсаторной реакцией после перенесенной гипоксии-ишемии является увеличение мозгового кровотока и системного транспорта, сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина вправо и увеличение отдачи кислорода в тканях. Это сопровождается перераспределением сердечного выброса к жизненно важным органам – головному мозгу, сердцу и железам внутренней секреции [1, 2].

Церебральная перфузия зависит от градиента артериального давления (перфузионного давления) и тонуса церебральных сосудов. У взрослых в нормальных условиях мозговой кровоток поддерживается на постоянном уровне. Это явление известно как церебральная ауторегуляция, помогающая сохранить церебральную перфузию. У плода и новорожденного ребенка мозговой кровоток остается стабильным в гораздо более узком диапазоне колебаний среднего артериального давления (АД). У новорожденных, перенесших мозговую катастрофу, церебральная гемодинамика становится пассивно зависимой от АД (феномен «pressure-passive cerebral blood flow»). Церебральный кровоток (ЦК), функция и метаболизм тесно связаны: разобщение, которое происходит при гипоксии-ишемии, способствует повреждению головного мозга. Это усугубляется падением ЦК в первый день жизни и последующей гиперперфузией, т.е. прогрессирующим повышением мозгового кровотока в зависимости от степени повреждения. При продолжающейся длительной ишемии, равно как и при реперфузии, наступает истощение компенсаторных механизмов, снижение мозгового кровотока до критических уровней и усугубление внутриклеточного энергодефицита. Следовательно, возможность контролировать и оптимизировать перфузию головного мозга имеет решающее значение для предотвращения ишемического и реперфузионного повреждения [3, 5].

Цель исследования: изучить особенности системной и церебральной гемодинамики у новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией в условиях проведения им общей терапевтической гипотермии (ОТГ).

Материалы и методы исследования. В исследование включены 10 новорожденных с ГИЭ, пролеченных с применением ОТГ в отделении анестезиологии,

интенсивной терапии и реанимации для новорожденных детей (ОАИРН) УЗ «5-я ГКБ» г. Минска с 2018 по 2022 гг. Общими критериями отбора для взятия на ОТГ являлись: гестационный возраст более 35 недель и масса тела при рождении более 1800 граммов.

Показанием к проведению ОТГ явилось наличие следующих критериев:

– Критерий А (не менее 2 из следующих признаков): а) оценка по шкале Апгар менее 5 баллов на 10 мин; б) необходимость в проведении реанимации и искусственной вентиляции легких более 10 минут после рождения; в) pH < 7 или сдвиг буферных оснований более 16 ммоль/л в капиллярной крови или крови из катетера в вене пуповины, взятой в течение 1 часа после рождения.

– Критерий В: ГИЭ средней или тяжелой степени тяжести по шкале H.B. Sarnat и M.S. Sarnat или судороги в первые 2 часа жизни при отсутствии метаболической причины их возникновения.

– Критерий С: данные амплитудно-интегрированной энцефалографии с целью выявления дополнительных маркеров ГИЭ.

Для достижения контролируемой гипотермии использовали аппарат «Blancetrol III» согласно инструкции по применению. Процедура ОТГ была начата всем новорожденным в течение первых 2 часов жизни, длительность периода поддержания целевой температуры составила 72 часа в 9 случаях и 8 часов в 1 случае.

Гемодинамический мониторинг осуществлялся инвазивным методом у 9 детей (лучевая артерия, пупочная артерия) и неинвазивным методом. Исследовали показатели артериального давления и их колебания.

Показатели функциональной эхокардиографии оценивались с помощью ультразвукового аппарата GE LOGIQ E7. В М-режиме производилось измерение конечно-диастолического размера левого желудочка (КДР ЛЖ), конечно-систолического размера левого желудочка (КСР ЛЖ), а затем по формуле, исходя из площади поверхности тела, программа рассчитывала ударный объем, фракцию выброса, сердечный выброс, сердечный индекс левого желудочка. Подставляя значения среднего АД, ЧСС, площади поверхности тела и сердечного выброса, мы получали значения общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС).

Ультразвуковое исследование головного мозга проводилось на 1, 4 и 7 сутки. Исследовался индекс резистентности, максимальная систолическая скорость кровотока в передней мозговой артерии (ИР ПМА, Vmax ПМА) и скорость кровотока в вене Галена (Vmax ВГ).

Результаты исследования обработаны при помощи программного обеспечения Windows, Excel. Статистическую обработку материала выполняли с использованием прикладной программы STATISTICA 10.0. Проводили рассчет среднего (M), медианы (Me), стандартного отклонения (SD), нижнего и верхнего квартильных интервалов (P_{25}, P_{75}). Если оцененный уровень значимости p был <0,05, считали, что отличия являются статистически значимыми. В противном случае принимали решение об отсутствии статистически значимых различий.

Результаты исследования и обсуждение. Масса тела при рождении в исследуемой группе составила 3340±430 г, гестационный возраст – 38–41 неделя, соотношение мальчики/девочки составило 1/1.

Все дети родились в состоянии тяжелой асфиксии и потребовали госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных в связи с наличием острой дыхательной, сердечно-сосудистой недостаточности и неврологических нарушений. Во всех случаях потребовалось проведение ИВЛ в связи с наличием

неэффективного дыхания. Средняя продолжительность ИВЛ составила 7±2 дня. У 4 (40%) детей использовалась высокочастотная осцилляторная ИВЛ. Длительность пребывания детей в отделении реанимации составила 10,5±2,5 суток.

При рождении у детей с ГИЭ проводился забор пуповинной крови для определения кислотно-щелочного равновесия. В 1 час жизни у всех детей наблюдался декомпенсированный смешанный ацидоз с высоким уровнем лактата (pH – 6,9±0,1 и лактат – 13,3±4,5 ммоль/л). Ацидоз негативно влияет на состояние эндотелия сосудов, увеличивая проницаемость капиллярной стенки и изменяя реакцию сфинктеров артериол и венул на нервные и гуморальные воздействия. Возникают условия, способствующие нарушению микроциркуляции, в т. ч. коронарной перфузии, что приводит к развитию транзиторной ишемии миокарда. Замедление движения крови через обменное русло из-за дисрегуляции сосудистых сфинктеров влечет за собой сеть патологических реакций – сладжирование форменных элементов, стазы и тромбозы мелких сосудов органов. Данные процессы способствуют усугублению гемодинамических нарушений на фоне перенесенной гипоксии [1, 4].

Нарушения центральной гемодинамики отмечались у всех обследованных нами новорожденных с ГИЭ и клинически проявлялись в виде: удлинения симптома бледного пятна, акроцианоза, слабой пульсации на периферических сосудах, олигоанурии, нарушения ритма сердца. Показатели среднего АД менее 35 мм рт. ст. (расцениваемое как артериальная гипотензия) инвазивным методом были выявлены у 8 детей, в то время как неинвазивным – лишь у 2-х.

Являются ли определенные показатели АД достаточными для обеспечения адекватного церебрального и системного кровотока – вопрос, на который частично позволяет ответить эхокардиография. Патологические изменения показателей функциональной эхокардиографии, их частота и динамика отражены в таблице 1.

Таблица 1 – Патологические изменения показателей функциональной эхокардиографии

Показатели	Частота встречаемости нарушений, число детей		
	1 день	4 день	7 день
ФВ ЛЖ ниже 60%	5	1	0
СВ менее 0.2 мл/кг/мин	6	0	0
Нарушение функции ПЖ (TAPSE менее 7 мм)	4	0	1
РА Vmax менее 0.4 м/с	2	0	0
Обьем.к/ток ВПВ менее 40 мл/кг/мин	3	0	0
Фетальная легочная гипертензия	7	5	4
Гемодинамически значимый открытый артериальный проток	3	1	0

Снижение сердечного выброса мы наблюдали чаще, чем изменения других параметров, объективные признаки гиповолемии отмечены лишь у 3 детей.

Гипотензия присуща всем детям с тяжелой ГИЭ и связана с дисфункцией миокарда, синдромом капиллярной утечки и гиповолемией. Поэтому основной целью гемодинамической поддержки является волемическая ресусцитация, контроль АД и сердечного выброса инотропами и вазопрессорами. По литературным данным,

у новорожденных после перенесенной гипоксии-ишемии может наблюдаться низкое системное сосудистое сопротивление с наличием гипотензии или без нее, дополнительно сопровождаясь плохой миокардиальной сократимостью [3, 4]. Наше исследование подтвердило факт наличия сниженной систолической функции у 60% детей. ОПСС характеризовалось наиболее низкими значениями в 1-й час жизни, восстановлением на фоне терапии к 3 часу жизни, поддержанием на таком уровне в течение первых 6 часов, и дальнейшим снижением к 36 часам от начала ТГ. Потребность в максимальных дозах вазопрессорной поддержки отмечалась на 2-е сутки. Во время согревания мы наблюдали увеличение ЧСС и увеличение СВ, в то время как показатели ОПСС незначительно кратковременно снижались. Динамика показателей ОПСС отражена на рисунке 1.

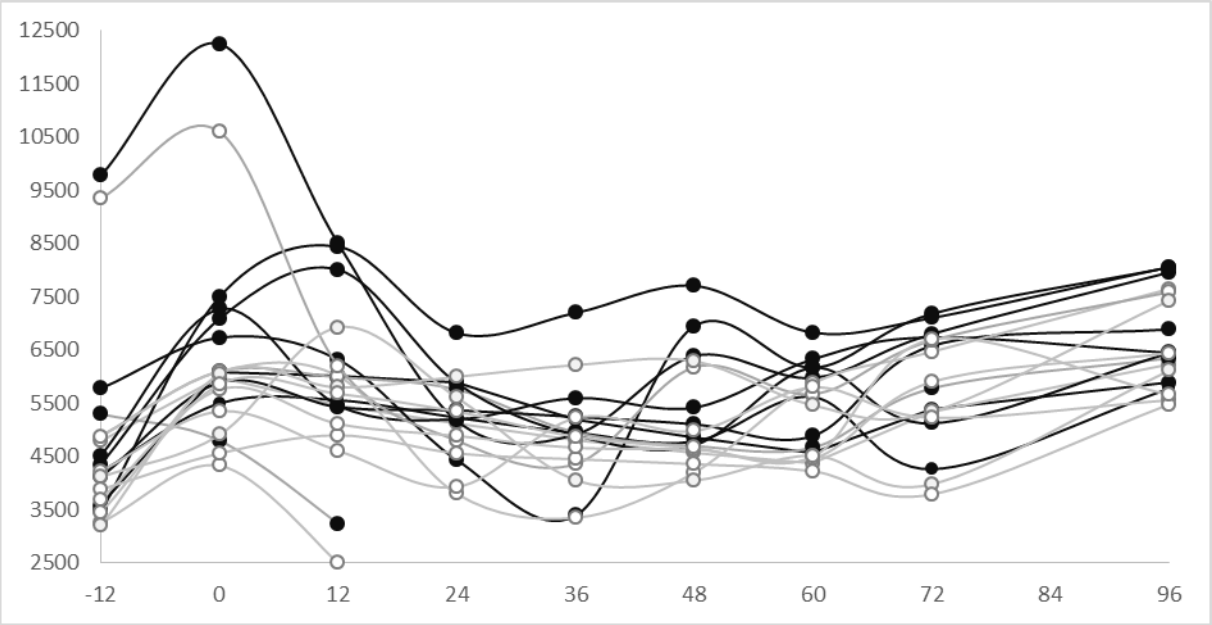


Рисунок 1 – Динамика показателей ОПСС на фоне ТГ

Пирмечание: Красные точки – максимальные показатели колебаний, голубые точки – минимальные. Ось абсцисс – часы. Ометка «0» – старт ТГ. Ось ординат – показатели ОПСС (дин/с/см)

В качестве терапии первой линии мы использовали дофамин в стартовой дозе 5 (максимально до 10, единичный случай до 15) мкг/кг/мин, а при доказанной систолической дисфункции – добутамин в дозе 5 (максимально до 20) мкг/кг/мин. При отсутствии ответа в качестве препарата следующей линии использовался норадреналин в случае преобладания вазодилятации и адреналин – при сохранении систолической дисфункции и низкого ОПСС. В 2-х случаях потребовалось титрование инотропа с вазодилатирующим эффектом милринона. У всех детей использовались два и более вазоактивных препарата.

Минимальная длительность инотропной и вазопрессорной поддержки составила 4 дня, средняя – 6 дней. Показаниями к отмене вазоактивных препаратов являлись нормализация показателей гемодинамики и функциональной ЭХО-КГ. По данным исследователей, на фоне адекватной терапии диастолическая функция миокарда возвращается к норме в течение 1–2-х дней после рождения, в то время как

систолическая дисфункция нуждается в восстановлении, по крайней мере, до 7 дней, исходя из этого не рекомендуется ранняя и резкая отмена инотропной поддержки [3, 4].

Доказанным является тот факт, что миокард новорожденных имеет ограниченную способность отвечать на повышение постнагрузки. Результатом этого является низкий кровоток ко всем органам (не только к головному мозгу) на фоне системной вазоконстрикции. Она может быть обусловлена особенностью протекания постаноксического периода у конкретного ребенка, например, при тяжелом сопутствующем поражении легких, особенно когда это осложняется большим дуктальным шунтированием, что нередко в ранние часы после рождения. Частота право-левого дуктального шунтирования, отражающего тяжесть легочной гипертензии, значительно повышена у новорожденных с наличием сопутствующих заболеваний (пневмония, сепсис, аспирационный синдром). В нашем исследовании у 70% детей в 1-е сутки имелся открытый артериальный проток различных размеров и указания на повышенное давление в легочной артерии. В то же время периферическая вазоконстрикция может носить ятрогенный характер и быть обусловлена чрезмерно высокими дозами вазопрессорных препаратов, особенно в сочетании с недостаточно восполненным объемом циркулирующей крови.

Несмотря на то, что тяжелая ГИЭ всегда предполагает синдром капиллярной утечки, объективные эхо-признаки гиповолемии отмечены только у 3 детей исследуемой группы. Для значительного, но кратковременного повышения кровотока в ВПВ используется волемическая нагрузка (физиологический раствор 10–20 мл/кг). Средний объем волемической нагрузки в исследуемой группе составил 40–60 мл/кг в первые 6 часов жизни, индивидуально максимальный – 120 мл/кг.

Перинатальный период представляет собой период особенной церебральной циркуляторной ранимости для новорожденных. Низкое АД, низкий системный кровоток и низкий церебральный кровоток усугубляют повреждение головного мозга и сопровождаются неблагоприятными неврологическими исходами [3]. Патогенез церебрального повреждения при нарушении системной гемодинамики отражен на рисунке 2.

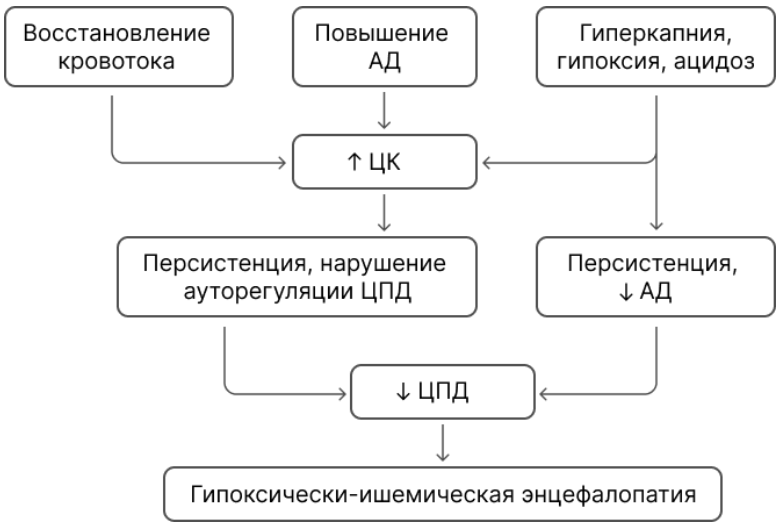


Рисунок 2 – Патогенез церебрального повреждения после перенесенной гипоксии
Примечание: ЦК – церебральный кровоток, ЦПД – церебральное перфузионное давление

Способность к ауторегуляции мозгового кровотока у новорожденных крайне ограничена, и, как только системный кровоток падает ниже критического значения, наблюдается резкое снижение перфузии головного мозга. Исследования показывают, что необходимо поддерживать среднее АД выше 35 – 40 мм рт. ст., чтобы избежать нарушения ауторегуляции МК [2, 3]. Однако ориентироваться только на цифры АД не совсем правильно, т.к. даже нормальные значения АД не всегда отражают адекватный системный и церебральный кровоток, а высокие значения коррелируют с высоким ОПСС.

Наиболее информативно проводить оценку кровотока в передних мозговых артериях, которые являются крупными конечными ветвями внутренней сонной артерии и кровоснабжают большую часть медиальной поверхности полушарий. Патологические изменения церебральной гемодинамики отмечены у всех детей исследуемой группы и представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Показатели церебральной гемодинамики (среднее значение + стандартное отклонение)

Показатели	1 час	12 час	4й день	7 день
ИР ПМА	0,7±0,3	0,6±0,12	0,72±0,18	0,78±0,11
Vmax ПМА	20,0 ±4,4	22±3,3	35±5,3	42±4,3
Скорость кровотока в вене Галена, см /с	4,2±1,2	6,3±2,8	8±1,5	9±1,5

В первый час жизни нарушения мозгового кровотока у новорожденных протекали по типу гипоперфузии за счет перенесенной гипоксии, что проявилось снижением максимальной систолической скорости кровотока в ПМА. Индекс сосудистой резистентности имел широкий размах колебаний и зависел от тяжести и длительности периода гипоксии. На фоне восстановления мозгового кровотока нарушения церебральной гемодинамики протекали в виде гиперперфузии (снижение RI, увеличение Vmax ПМА), а также повышении скорости кровотока в вене Галена. У части детей, однако, отмечалось сохранение затрудненной или крайне затрудненной перфузии (Vmax ПМА снижен, RI увеличен до 1.0), реверберирующего и флюктуирующего артериального кровотока, что носило неблагоприятный характер и в дальнейшем коррелировало с более выраженными морфологическими нарушениями по данным нейровизуализации, и соответственно, с более тяжелыми последствиями. Особенно неблагоприятна ситуация, когда при данном сочетании нарушений артериального кровотока имело место нарушение венозного оттока. Допплерографические признаки нарушенного венозного оттока из полости черепа проявлялись в резком снижении или повышении скорости кровотока, а также изменении формы допплеровского спектра.

Наличие сниженного RI и диффузное усиление эхогенности мозговой паренхимы является критерием отека головного мозга. На фоне проведения ТГ наблюдалось постепенное повышение RI к 4-м суткам и нормализация к 7-м у 80% детей.

Мы обратили внимание, что наибольшее отклонение от диапазона нормальных значений отмечались у тех детей, у которых были выявлены наиболее выраженные нарушения центральной гемодинамики. Так, снижение сердечного выброса коррелировало с более выраженным снижением максимальной скорости кровотока

в ПМА и более высоким ИР. У детей с эпизодами стойкого длительного повышения ОПСС также наблюдались более выраженные изменения в виде резко затрудненной перфузии.

Терапевтические вмешательства по поддержанию достаточного мозгового кровотока включали адекватную гемодинамическую поддержку (цель: обеспечение приемлемого системного кровотока и избегание чрезмерно высокого ОПСС), поддержание нормальных биохимических показателей, в том числе гликемии, и показателей газового состава крови, купирование судорог, профилактику и купирование болевой реакции.

Выводы:

1. Течение раннего неонатального периода у новорожденных детей с тяжелой ГИЭ сопровождается нарушениями центральной гемодинамики, усугубляющими расстройства церебрального кровотока и играющими важную роль в развитии тяжелых последствий гипоксически-ишемического поражения ЦНС.

2. Функциональная эхокардиография позволяет в режиме реального времени определить сократительную способность миокарда, сердечный выброс, волемический статус и наличие открытых фетальных коммуникаций.

3. Инвазивный метод измерения АД в постоянном режиме является более информативным, чем неинвазивный. Рекомендуется оценивать динамику АД и ОПСС на фоне проводимой терапии и избегать чрезмерных колебаний в ту или другую сторону.

Литература

1. Буров, А.А. Проект клинических рекомендаций по проведению терапевтической гипотермии у новорожденных детей [Электронный ресурс] / А.А. Буров [и др.] // Общероссийская общественная организация содействия развитию неонатологии «Российское общество неонатологов». – 2016. – Режим доступа: https://neonatalspb.ru/d/gipotermiya_variant_dlya_obsuzhdeniya.pdf. – Дата доступа: 01.09.22

2. Зарубин, А.А. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия у новорожденных, рожденных в тяжелой асфиксии /А.А. Зарубин [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2017. – №2. – С. 95–101.

3. Панг, Р. Коррекция нарушений гемодинамики при неонатальной энцефалопатии / Панг Р., Минтофт Э. [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2021. – Том 9. – № 1. – С. 76–85.

4. Петренкова, Н.С. Гемодинамические паттерны у новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией при проведении терапевтической гипотермии / Н.С. Петренкова [и др.] // Забайкальский медицинский вестник. – 2017. – №2. – С. 72–76.

5. Samir Gupta. Hemodynamic management of the micropreemie: When inotropes are not enough / Samir Gupta, Steven M. Donn [et.al.] // Seminars in fetal and neonatal medicine. – june 2022. – Vol.27. – iss.3.

SCENARIOS OF HEMODYNAMIC DISORDERS IN NEWBORNS AFTER SEVERE ASPHYXIA ON BACKGROUND OF GENERAL THERAPEUTIC HYPOTHERMIA

Degtyareva E.V.[1], Shishko G.A.[2], Ustinovich Y.A.[2], Suschevsky A.B.[1], Maluha V.L.[1]

[1] Health care institution «5th city clinical hospital»,
[2] Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education,
Minsk, Belarus

Hemodynamic disorders occur in most newborns with severe hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE). Therapeutic hypothermia reduces the degree of brain damage, but not all newborns treated with this method have positive outcomes. The most severe disorders of

cerebral and systemic hemodynamics are observed in children who subsequently have unfavorable outcomes. The review reflects features of systemic and cerebral hemodynamics in newborns with HIE under conditions of general therapeutic hypothermia. Invasive hemodynamic monitoring, functional echocardiography data, and brain Doppler imaging provide valuable information to select the optimal therapeutic strategy on a case-by-case basis. Correction of hemodynamic disorders is a necessary tool for improving the outcomes of severe HIE.

Keywords: newborns, hypoxic-ischemic encephalopathy, therapeutic hypothermia, functional echocardiography, cerebral hemodynamics.

Поступила 15.09.2022

УДК 616.89-008.434-053.32

ПОЗДНЯЯ НЕДОНОШЕННОСТЬ: НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ И РЕЧЕВЫЕ НАРУШЕНИЯ

Жевнеронок И.В.[1,2], Лемеш О.Ю. [1]

[1] Государственное учреждение образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
[2] Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. В статье представлен аналитический обзор литературных данных о преждевременных родах, эпидемиологические аспекты и клинические особенности поздних недоношенных детей. Оценивается влияние фактора недоношенности на формирование речи. Приводятся данные о возможной связи нейроструктурных изменений в перинатальном периоде с последующими нарушениями развития и постнатальной адаптацией. Подчеркивается необходимость ранней медицинской абилитации поздних недоношенных детей с риском нарушения формирования речи.

Ключевые слова: недоношенные дети, преждевременные роды, поздние недоношенные, нарушение речи, задержка речевого развития.

Введение. В структуре причин, приводящих к детской инвалидности патология нервной системы занимает первое место, а роль перинатальных нарушений составляет около 60–80% среди всех неврологических заболеваний [1]. Гестационный возраст при рождении (ГВ) является важным фактором, определяющим здоровье и развитие ребенка, который неразрывно связан с неонатальной смертностью, а также с краткосрочной и долгосрочной заболеваемостью, включая различные неврологическиие нарушения. В контексте оценки состояния здоровья, термин «нарушение» обозначает любую потерю или аномалию психологической, физиологической или анатомической структуры или функции [2]. Важно акцентировать внимание на понимание разницы между понятиями «расстройство» и «нарушение», и подчеркнуть, что «нарушение» более ёмкое определение и представляет собой

отклонение от некоторой нормы в биомедицинском состоянии индивида, а заключение о выявленном нарушении дается врачами-специалистами, которые компетентно могут судить о наличии отклонений от нормы при выполнении физических и умственных функций, сопоставляя их с общепринятыми стандартами [2].

Ежегодно в мире около 15 миллионов детей рождаются недоношенными в сроке гестации менее <37 недель [3]. В течение многих лет в центре внимания исследователей находилось развитие, показатели смертности и заболеваемости очень недоношенных детей (ГВ<32 недель гестации). Однако в последнее время появляются данные о том, что дети, родившиеся поздно недоношенными, также подвержены большему риску респираторных осложнений, гипогликемии, гипербилирубинемии, инфекционных заболеваний, метаболической патологии и нарушений питания. Поздние недоношенные дети имеют не только высокую смертность и госпитальную заболеваемость, для них с большей вероятностью характерны длительные моторные нарушения по сравнению с их сверстниками, родившимися в срок. Учитывая рождение на 4–6 недель раньше срока, поздние недоношенные дети не проходят важные этапы внутриутробного роста и развития. Морфофункциональная незрелость приводит к нарушениям развития и постнатальной адаптации. Кроме того, недавние исследования показали, что категория поздних недоношенных подвержена высокому риску долгосрочных проблем в нейрокогнитивных областях, включая трудности к обучению, нарушения речи, синдром дефицита внимания и гиперактивности, расстройства аутистического спектра, поведенческие нарушения.

Задержка речевого развития – наиболее частое когнитивное нарушение у детей раннего возраста. Ряд исследований подтверждает значительную задержку речи в 18 и 36 месяцев [4], а также в возрасте 2 лет [5].

Помимо речевых нарушений у детей старшего возраста диагностированы трудности в обучении с низкой успеваемостью во всех академических областях: письме, математике, чтении и устной речи [6].

В настоящее время к категории поздних недоношенных относят новорожденных, родившихся в результате преждевременных родов в сроке гестации от 34 до 37 недели. С 2006 года Национальным институтом здоровья детей и развития человека (National Institutes of Child Health and Human Development) для данной категории детей на замену термина «почти доношенный» (near term) был рекомендован термин «поздний недоношенный» (late preterm), который в самом определении подчеркивает морфофункциональную незрелость по сравнению с доношенными детьми [7].

За последнее десятилетие отмечается стабильная тенденция к увеличению числа преждевременных родов в мире, показатель прироста которых ежегодно составляет 11,1% всех живорожденных. Число родоразрешений, в результате которых появляются поздние недоношенные дети, составляет 4–15% от всех родов и 70–80% от общего числа всех преждевременных родов [8]. Данные о распространенности поздних недоношенных в развитых странах мира варьируют от 6–8% в странах Европы до 12% в странах Северной Америки [9].

Но несмотря на возрастающее количество поздних недоношенных и преждевременных родов, проспективных исследований краткосрочных и долгосрочных последствий для здоровья недостаточно, особенно их влияние на формирование речи.

Продолжительность беременности имеет огромное значение для развития структур головного мозга, в том числе его объема и поверхностных показателей коры (толщина, площадь и извилистость). Неудивительно, что в результате

преждевременных родов происходит уменьшение объема мозга, уменьшение извилистости коры и задержка созревания структуры серого и белого вещества [10]. В результате исследований с применением магнитно-резонансной томографии было показано, что увеличение срока беременности на 1 неделю соответствует увеличению общего объема мозга на 4,5 $см^3$/нед. [11], в частности расширение серого вещества коры головного мозга [12], появлению борозд и извилин [13].

Третий триместр беременности считается критическим периодом развития головного мозга [14], для которого характерен экспоненциальный рост. Так в 34 недели масса мозга составляет 60% массы мозга доношенного новорожденного [15], а между 35 и 41 неделями беременности объем мозга увеличивается примерно в 5 раз [16]. При этом в фокусе исследований находятся височная и теменная области, которые участвуют в когнитивных процессах, включая речевое развитие, слуховое восприятие, а также декларативную память. Результаты нейровизуализации демонстрируют линейную корреляцию между гестационном возрастом и объемами височного и теменного серого вещества [17].

Пик роста мозжечка также приходится на третий триместр [18]. Объем кортекса увеличивается на 50%, а созревание структур мозжечка – на 25% в сроки между 34-й и 40-й неделями гестации [19]. Мозжечок традиционно рассматривался, как область мозга, отвечающая за координацию. Недавно стало очевидным, что мозжечок и кора больших полушарий множеством замкнутых петлей с прямой и обратной связью, образуя отдельные функциональные и структурные единицы. Прямая связь каждой замкнутой петли проецируется на участок в мозжечке из определенной области коры головного мозга, включая премоторную, префронтальную, глазодвигательную, первичную моторную и заднюю теменную области, отвечающими за немоторные задачи [20]. Таким образом изменения структуры и функции мозжечка нарушают последующее развитие отдаленных областей коры головного мозга и могут приводить к ряду аномалий в когнитивной, эмоциональной, и социальной сферах [21].

Преждевременные роды происходят в важнейший период развития, когда происходят процессы формирования нервной системы, включая активную клеточную пролиферацию, дифференцировку и миграцию нейронов, рост аксонов и миелинизацию, ветвление дендритов и синаптогенез [22].

Во время третьего триместра беременности происходит формирование таламокортикальных, меж- и внутриполушарных функциональных связей, которые укрепляются с увеличением возраста плода. Задержка развития нервной системы у поздних недоношенных детей напрямую связана с нарушением морфологии, структуры, а также функциональных связей головного мозга [23].

Выявлено, что наиболее распространены нарушения структурной связности, затрагивающие таламокортикальные связи, распределенные по лобным, височным, затылочным и теменным долям [24].

Наиболее часто у недоношенных детей повреждается перивентрикулярное белое вещество [25], в котором расположены основные внутриполушарные связи между лобной и височной речевыми областями, в первую очередь дугообразный пучок. Таким образом, геморрагические и ишемические повреждения в перинатальном периоде могут нарушать целостность этого важного речевого пути [26]. Большинство тяжелых неврологических нарушений, такие как ДЦП и когнитивный дефицит, связаны с перивентрикулярной лейкомаляцией и внутрижелудочковыми кровоизлияниями [27]. В зависимости от размера некротических очагов выделяют макроскопический тип

ПВЛ, при котором сначала определяется зона некроза более 1 мм, на месте которого в течение нескольких недель формируется киста (кистозный тип ПВЛ), и микроскопический тип – с некрозом 1 мм и менее с последующим развитием глиальных рубцов (некистозный ПВЛ). В настоящее время некистозную форму ПВЛ относят к диффузным аномалиям белого вещества головного мозга, к которой также причисляют нейрональ-но-аксональное повреждение и диффузное повреждение белого вещества. В практике часто имеет место гиподиагностика таких микроструктурных изменений [28].

Особый интерес представляет мозолистое тело, в состав которого входит большинство межполушарных связей, необходимых для двуполушарного взаимодействия между языковыми областями. Результаты исследований демонстрируют локализованное взаимодействия между языковыми областями. Результаты исследований демонстрируют локализованное уменьшение объема в заднем мозолистом теле, содержащем межполушарные связи между затылочной, теменной и височной долями [28].

Подобные изменения траектории развития и формирования мозговых компонентов имеют долгосрочные последствия, которые сохраняются на протяжении всей жизни. Последствия этих структурных нарушений в развитии мозга наблюдаются по широкому спектру исходов развития нервной системы, включают когнитивную и речевую задержку, нарушение рабочей памяти, трудности с обучением, поведенческие проблемы.

Заключение. Недоношенность является общепризнанным фактором риска нарушений развития в детском и подростковом возрасте и остается серьезной проблемой мирового здравоохранения. Научные данные свидетельствуют о том, что недоношенность тесно связана со специфическими нейроструктурными изменениями и нарушениями развития нервной системы, особенно в отношении когнитивных навыков и исполнительных функций. У детей раннего возраста с нарушениями речевого развития в структуре недоношенности доминируют поздние недоношенные. Ранняя диагностика и прогноз долгосрочных неврологических нарушений у поздних недоношенных детей имеет огромное значение для общественного здоровья, определяет алгоритм наблюдения и оказания своевременной мультидисциплинарной помощи.

Литература

1. Барашнев, Ю.И. Перинатальная неврология. – М.: Триада-Х; 2001. Barashnev YuI. Perinatal’naja nevrologija. – M.: Triada-X; 2001.

2. Жевнеронок, И.В., Смычёк, В.Б. Инвалидность и неврологические нарушения в раннем возрасте у недоношенных детей // Медицинские новости. – 2022. – Т.1. – С. 12 – 16.

3. Всемирная организация здравоохранения. Преждевременные роды. Женева: ВОЗ. – 2018. – www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth.

4. Stene-Larsen, K, Brandlistuen, R.E, Lang, A.M, Landolt, M.A, Latal, B, Vollrath, M.E. Communication impairments in early term and late preterm children: A prospective cohort study following children to age 36 months // J Pediatr. – 2014. –165(6):1123–28.

5. Rabie, N.Z., Bird, T.M., Magann, E.F., Hall, R.W., McKelvey, S.S. ADHD and developmental speech/language disorders in late preterm, early term and term infants // J Perinatol. – 2015. – 35(8):660–64.

6. Cheong, J.L., Doyle, L.W., Burnett, A.C., et al. Association between moderate and late preterm birth and neurodevelopment and social-emotional development at age 2 years // JAMA Pediatr. – 2017. – 171(4):e164805.

7. Williams, J.E., Pugh, Y. The late preterm: a population at risk // Crit. Care Nurs Clin. North Am. – 2018. – 30(4): 431–43.

8. Martin, J.A., Hamilton, B.E., Osterman, M.J., Driscol,l A.K., Mathews, T.J. Births: Final Data for 2015. Natl Vital Stat Rep. – 2017 Jan. – 66(1):1. – PMID: 28135188.

9. Morgan, J.C., Boyle, E.M. The late preterm infant // Paediatr Child Health. – 2018. – 28:13-7.

10. Shimony, J.S., Smyser, C.D., Wideman, G., Alexopoulos, D., Hill, J., Harwell, J., Dierker, D., Van Essen, D.C., Inder, T.E., Neil, J.J., 2016. Comparison of cortical folding measures for evaluation of developing human brain // Neuroimage. – 125, 780–790.

11. Luu, T.M., Ment, L.R., Schneider, K.C., Katz, K.H., Allan, W.C., Vohr, B.R., 2009. Lasting effects of preterm birth and neonatal brain hemorrhage at 12 years of age // Pediatrics. – 123, 1037–1044.

12. Matthews, L.G., Walsh, B.H., Knutsen, C., et al. Brain growth in the NICU: critical periods of tissue-specific expansion // Pediatr Res. – 2018. – 83(5):976–981.

13. Clouchoux, C., Guizard, N., Evans, A.C., du Plessis, A.J., Limperopoulos, C. Normative fetal brain growth by quantitative in vivo magnetic resonance imaging // Am J Obstet Gynecol. – 2012. – 206(2): 173 e171–178.

14. Machado Junior, L.C., Passini Junior, R., Rodrigues Machado Rosa, I. Late prematurity: a systematic review // J. Pediatr. (Rio J.) – 2014. – 90 (3): 221–231.

15. Kinney, H.C.. The near-term (late preterm) human brain and risk for periventricular leukomalacia: a review // Semin Perinatol. – 2006. – 30:81–8.

16. Huppi, PS, Warfield, S, Kikinis, R, et al. Quantitative magnetic resonance imaging of brain development in premature and mature newborns // Ann Neurol. – 1998. – 43: 224–35.

17. El Marroun, H., Zou, R., Leeuwenburg, M.F., Steegers, E.A.P., Reiss, I.K.M., Muetzel, R.L., Kushner, S.A., Tiemeier, H. Association of Gestational Age at Birth With Brain Morphometry // JAMA Pediatr. – 2020 Dec 1. – 174(12):1149–1158.

18. Koning, I.V., Dudink, J., Groenenberg, I.A.L., Willemsen, S.P., Reiss, I.K.M., Steegers-Theunissen R.P.M. Prenatal cerebellar growth trajectories and the impact of periconceptional maternal and fetal factors // Hum Reprod. – 2017. – 32(6):1230–1237.

19. Anderson, A.L., Thomason, M.E., 2013. Functional plasticity before the cradle: a review of neural functional imaging in the human fetus // Neurosci. Biobehav. Rev. – 37, 2220–2232.

20. Woythaler, M. Neurodevelopmental outcomes of the late preterm infant // Semin Fetal Neonatal Med. – 2019. – 24(1):54–59.

21. Limperopoulos, C., Chilingaryan, G., Sullivan, N., Guizard, N., L. Robertson, R., Adré, J. du Plessis, Injury to the Premature Cerebellum // Outcome is Related to Remote Cortical Development, Cerebral Cortex. – Volume 24. – Issue 3. – March 2014. – Pages 728–736.

22. Volpe, J.J., Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances // Lancet Neurol. – 2009. – 8, 110–124.

23. Kelly, C.E., Thompson, D.K., Spittle, A.J., et al. Regional brain volumes, microstructure and neurodevelopment in moderate-late preterm children // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. – 2020. –105(6): 593–599.

24. Ball, G., Aljabar, P., Arichi, T., Tusor, N., Cox, D., Merchant, N., Nongena, P., Hajnal, J. V, Edwards, A.D., Counsell, S.J., 2016. NeuroImage Machine-learning to characterise neonatal functional connectivity in the preterm brain. Neuroimage 124, 267–275.

25. Skranes, J.S., Martinussen, M., Smevik, O., Myhr, G., Indredavik, M., Vik, T., et al. Cerebral MRI findings in very-low-birth-weight and small-for-gestational-age children at 15 years of age // Pediatr Radiol. – 2005. – Vol. 35 . – P. 758-65.

26. Northam, G.B., Liégeois, F., Tournier, J.D., Croft, L.J., Johns, P.N., Chong, W.K., Wyatt, J.S., Baldeweg, T. Interhemispheric temporal lobe connectivity predicts language impairment in adolescents born preterm // Brain. – 2012 Dec. – 135(Pt 12): 3781-98. – doi: 10.1093/brain/aws276. – Epub 2012 Nov 11. PMID: 23144265; PMCID: PMC4031625.

27. Жевнеронок, И.В., Шалькевич, Л.В., Лунь А.В. Современные представления о механизмах формирования перивентрикулярной лейкомаляции у недоношенных новорожденных // Репродуктив. здоровье. Вост. Европа. – 2020. – Т. 10. – № 3. – С. 350–356.].

28. Thompson, D.K., Inder, T.E., Faggian, N., Johnston, L., Warfield, S.K., Anderson, P.J., et al. Characterization of the corpus callosum in very preterm and full-term infants utilizing MRI // Neuroimage. – 2011. – Vol. 55. – P. 479–90.

LATE PREMATURE: NEUROLOGICAL AND SPEECH DISORDERS

Zhauniaronak I. [1,2], Lemesh O. [1]

[1] Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education,
[2] State institution «Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child»,
Minsk, Belarus

The article presents an analytical review of literature data on preterm birth, epidemiological aspects and clinical features of late preterm infants. The influence of the factor of prematurity on the formation of speech is assessed. Data are presented on a possible connection between neurostructural changes in the perinatal period and subsequent developmental disorders and postnatal adaptation. The necessity of early medical habilitation of late premature babies with the risk of impaired speech formation is emphasized.

Keywords: premature babies, premature births, late premature babies, speech impairment, speech development delay.

Поступила 15.09.2022

УДК 616-053.32-071:616.155.194

КЛИНИКО-ГЕМАТОЛОГИЧЕСКАЯ МАНИФЕСТАЦИЯ АНЕМИИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

Козарезова А.М.[1,2], Климкович Н.Н.[1], Крастелева И.М.[1,3], Иващенко Т.А.[3], Печкурова О.Н.[3], Старовойтова А.С.[3]

[1] Государственное учреждение образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
[2] УЗ «Клинический родильный дом Минской области»,
[3] Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. В статье представлена характеристика клинических и гематологических показателей 89 недоношенных новорожденных с анемией. Проведен анализ структуры сопутствующей патологии в зависимости от массы тела при рождении, по результатам нами не обнаружено статистически значимых различий между группами по всем нозологиям из списка сопутствующей патологии у недоношенных. Установлено, что у матерей малышей, рожденных с экстремально низкой массой тела, достоверно чаще встречалась преэклампсия, чем у женщин, родивших детей с другой низкой массой тела (p=0,04). У недоношенных новорожденных анемия преимущественно имела характер нормохромной нормоцитарной. Однако у 23% новорожденных с экстремально низкой массой тела регистрировалась микроцитарная и/или гипохромная анемия. На момент лабораторной манифестации анемии в группе детей с экстремально низкой массой тела

средняя концентрация гемоглобина находилась статистически значимо ниже по сравнению с таковым показателем в группе детей с другой низкой массой тела при рождении. У новорожденных с другой низкой массой тела при рождении анемия манифестировала в более ранние сроки по сравнению с детьми, имеющими экстремально низкую и очень низкую массу тела при рождении.

Ключевые слова: анемия недоношенных, пренатальные факторы, особенности течения анемии недоношенных.

Введение. После рождения каждый ребенок проходит перестройку эритропоэза в виду повышения оксигенации тканей из-за начала дыхания и закрытия артериального протока, а также снижения продукции эритропоэтина [1]. Для доношенных детей минимальные значения концентрации гемоглобина приходятся на возраст в 8–12 недель жизни. У недоношенных детей снижение показателей красной крови имеет более раннее начало и более выражено по степени тяжести. В группе недоношенных физиологическое снижение концентрации гемоглобина усугубляется в результате связанной с недоношенностью функциональной незрелости, а также ятрогенной кровопотерей, которая является неизбежной частью клинической помощи. Анемия недоношенных (АН) развивается в среднем у 20% детей при гестационном возрасте 32–34 недели до 100% при гестационном возрасте 28 недель и менее. Поэтому недоношенные дети нуждаются в более тщательном и частом контроле гематологических, биохимических и других параметров, при этом может требоваться проведение нескольких анализов крови ежедневно [2].

Обычно ранняя анемия недоношенных возникает в период от 3 до 12 недель после рождения у детей со сроком гестации менее 32 недель. Это время, за которое происходит восстановление реакции почечных и печеночных хеморецепторов на относительную тканевую гипоксию, что в дальнейшем приводит к увеличению продукции эритропоэтина (ЭПО) и активации эритропоэза. Начало такой активации обратно пропорционально гестационному возрасту при рождении [3].

Патогенез АН обусловлен несколькими факторами, на которые возможно оказать влияние при своевременном проведении профилактики и лечения. Флеботомия является значительным ятрогенным фактором, способствующим персистенции анемии недоношенных: дети обычно теряют примерно 11–22 мл/кг крови каждую неделю (общий объем циркулирующей крови у новорожденных составляет примерно 80 мл/кг) в течение первых 6 недель после рождения [2]. Эритроциты у недоношенных детей имеют более короткую продолжительность жизни (≈40–60 дней) по сравнению с таковыми у доношенных новорожденных (≈80–100 дней) и взрослых (≈90–120 дней) с меньшим количеством эритроцитов-предшественников, обнаруженных в костном мозге. Даже при наличии анемии уровень ЭПО в плазме низкий из-за относительной нечувствительности незрелых печеночных хеморецепторов к тканевой гипоксии. Кроме того, у недоношенных детей наблюдается относительный дефицит ключевых микронутриентов, необходимых для эритропоэза (железо, фолиевая кислота, белок, витамины Е и В12), в результате низких запасов при рождении с плохим постнатальным приростом из-за незрелости желудочно-кишечного тракта, что ограничивает энтеральное питание и биодоступность питательных микроэлементов [4]. Также многие сопутствующие заболевания, которые сопровождают детей на протяжении периода выхаживания, такие как инфекции перинатального периода, сепсис, остеопения недоношенных, также могут способствовать гипорегенераторной анемии [3].

В последнее время все больше тенденций к консервативному лечению анемии недоношенных. Однако, в связи с разными подходами и рекомендациями в разных странах, лечение детей методом гемотрансфузии остается актуальным. Хотя не было идентифицировано четко определенных биологических маркеров, указывающих на необходимость переливания эритроцитов недоношенным детям, абсолютное число ретикулоцитов <100 000/мкл (<2%) используется в качестве критерия для переливания отмытых эритроцитов новорожденным при отсутствии клинических проявлений анемии, но при наличии низкого значения гематокрита (<20%) или концентрации гемоглобина ниже 70 г/л. По-прежнему отсутствует консенсус в отношении порогов лечения для переливания эритроцитов, которые значительно различаются [5]. Клинически анемия у недоношенных детей может быть связана с плохой прибавкой в весе, неспособностью к пероральному питанию, тахикардией, обострением апноэ и брадикардией [6].

В связи с актуальностью проблемы анемии недоношенных для современной педиатрии целесообразным представляется изучение клинического и гематологического статуса недоношенных новорожденных, систематизация полученных результатов для последующего анализа и выделения прогностических критериев, а также показаний для отдельных видов терапии.

Цель исследования: провести анализ пренатальных факторов, клинико-гематологической вариабельности и выделить особенности течения анемии недоношенных у детей с разным сроком гестации.

Материалы и методы исследования. Проведен ретро- и проспективный анализ клинических и лабораторных данных 89 недоношенных детей с анемией, рожденных и наблюдавшихся в УЗ «Клинический родильный дом Минской области» и РНПЦ Мать и дитя» с января 2019 г. по июнь 2022 г. Контрольную группу составили 30 доношенных здоровых детей, которым было проведено обследование в динамике в соответствующий возрастной период. Забор периферической крови для исследования осуществлялся после подписания родителями пациента формы информированного согласия на участие в исследовании.

Недоношенность была установлена в соответствии со сроком гестации (менее 37 недель). Дети были распределены на 3 группы в зависимости от массы тела при рождении (экстремально низкая масса тела при рождении – вес до 999 г, очень низкая масса тела при рождении – вес от 1000 г до 1499 г, другая низкая масса тела при рождении – вес от 1500 г до 2499 г). Критериями ранней анемии недоношенных служили: снижение гемоглобина менее 110 г/л, количество ретикулоцитов менее 20‰, возникновение анемии в первые 8 недель после рождения, но не ранее 3 недель жизни. Критериями поздней анемии недоношенных являлись снижение гемоглобина менее 110 г/л, количество ретикулоцитов менее 20‰, возникновение анемии после 8 недель после рождения.

Гемограмма и биохимический анализ крови выполнялись по стандартной методике в клинико-диагностической лаборатории базы выполнения исследования.

Для статистического анализа использовался пакет прикладных программ STATISTICA 10.0.228.8 (StatSoft, Inc., США) для Windows. Описательная статистика качественных признаков представлена абсолютными и относительными частотами, а количественных признаков – в формате: медиана (интерквартильный размах) – Me (LQ; UQ). При сравнении нескольких независимых групп использовался тест Краскела-Уоллеса, а далее попарно при сравнении двух групп с количественными

переменными использовался тест Манна-Уитни. Статистически значимыми принимали различия при $p<0,05$.

Результаты исследования и обсуждение. В настоящее исследование включены анамнестические, клинические и лабораторные данные 89 недоношенных новорожденных, которым выставлен диагноз анемии недоношенных. В гендерной структуре обследованных незначительно преобладали мальчики, их доля составила 52,8% (47/89), девочки были в меньшинстве – 47,2% (42/89).

В первую группу вошли 17 детей с экстремально низкой массой тела, средняя масса тела составила 930 грамм (790; 970), средний гестационный возраст – 200 дней, что соответствует 28–29 неделям гестации (196; 216). В структуре материнских патологических состояний, которые осложняли беременность в этой группе наибольшую часть сформировала угроза прерывания или преждевременных родов, которая составила 30,4% (7/19). Одинаковую частоту по 13,0% (3/17) в данной группе имели такие осложнения, как фето-плацентарная недостаточность, кольпит и преэклампсия. А такие виды патологических состояний у беременных, как анемия, маловодие, отслойка плаценты и короновирусная инфекция, заняли менее 10% от всего нозологического спектра соответственно (рисунок 1).

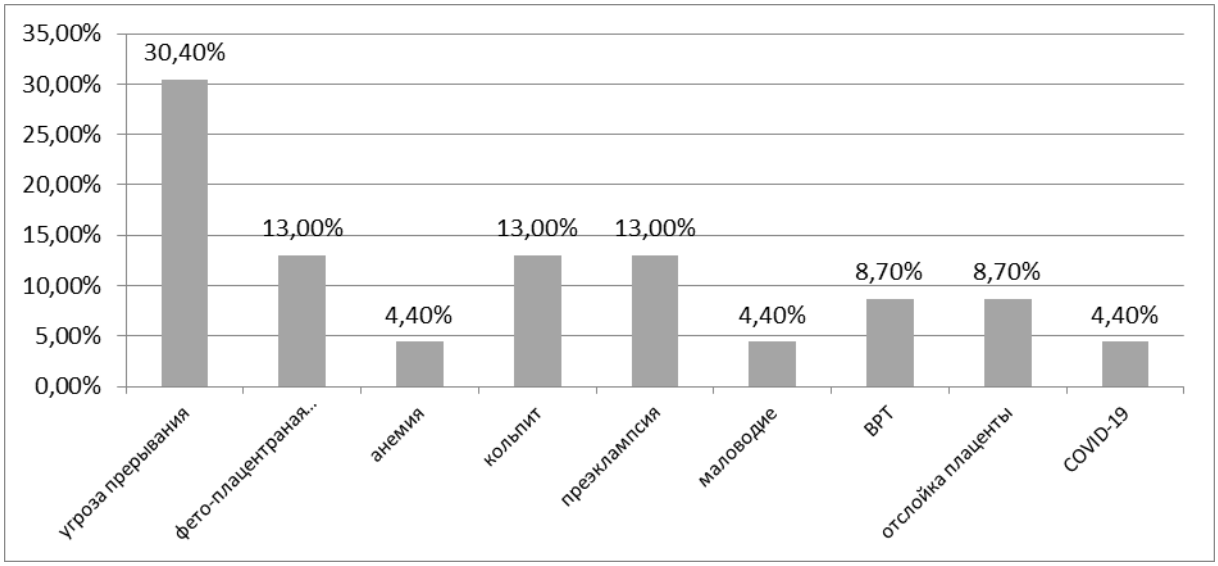


Рисунок 1 – Структура патологии при беременности у женщин, родивших детей с экстремально низкой массой тела, %

В структуре заболеваемости детей первой группы с анемией недоношенных преобладал синдром дыхательных расстройств, который был у всех пациентов данной группы (17/17) и составил 35,4% от всех диагностированных патологических состояний. На втором и третьем месте по частоте встречаемости были различные неврологические нарушения 9/17 (18,6%) и врожденная пневмония 8/17 (16,7%) соответственно (рисунок 2).

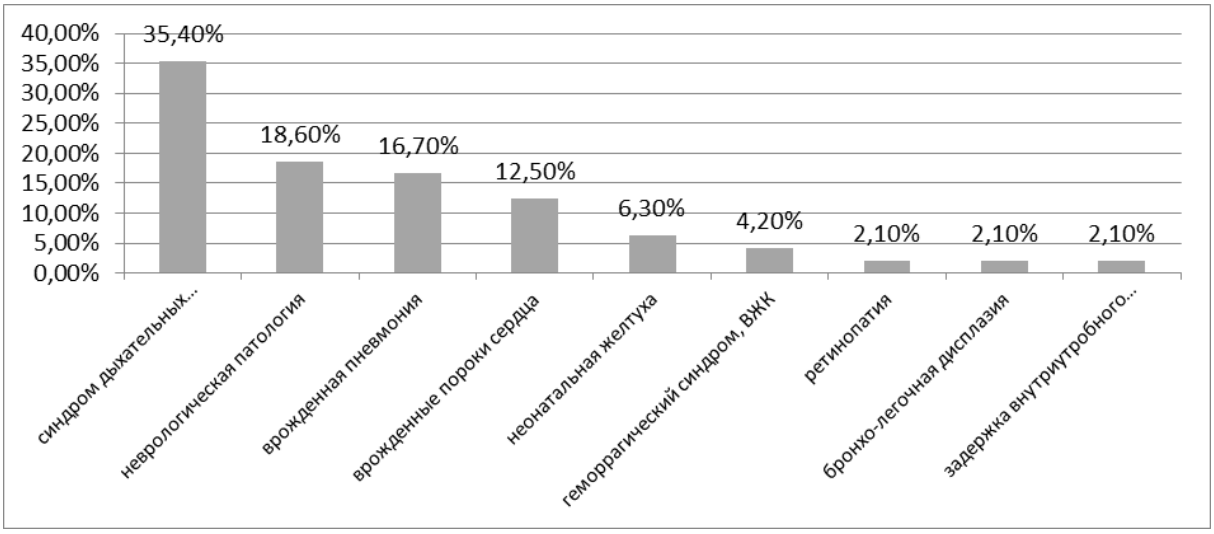


Рисунок 2 – Структура сопутствующей патологии у недоношенных с экстремально низкой массой тела и анемией недоношенных, %

У недоношенных первой группы анемия возникала в среднем на 37 сутки жизни (34,0; 52,0). На момент диагностики анемии среднее количество эритроцитов было $3{,}14 \cdot 10^{12}$/л (3,00; 3,33), среднее значение концентрации гемоглобина – 100 г/л (96; 106). Средний объем эритроцитов (MCV) у детей данной группы на момент манифестации анемии составил 91,8 фл (85,0; 94.7), средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCH) – 31,7 пг (30; 34), что соответствует характеристике нормохромной нормоцитарной анемии. Однако при индивидуальном анализе эритроцитарных индексов у недоношенных детей первой группы микроцитоз выявлен в 23,5% (4/17) случаев (MCV 76,5 (75,5; 78,0) фл). Макроцитарные эритроциты в дебют анемии не имел ни один ребенок этой группы. Гипохромный и гиперхромный характер анемии на момент ее диагностики установлен у равного количества пациентов этой группы – по 11,8% (2/17) детей соответственно.

Вторую группу обследованных составили 43 недоношенных ребенка с очень низкой массой тела при рождении. Средний вес детей в этой группе составил 1300 грамм (1200; 1380). Средний гестационный возраст у детей данной группы был 210 дней (203; 216), таким образом медианное значение соответствует 30 неделям гестации. Структура патологических состояний беременности, которая встречалась у матерей данной группы недоношенных детей представлена большим количеством нозологических форм. Однако основное большинство патологий в структуре приходится на долю кольпита (17/43), угрозы прерывания беременности или преждевременных родов (18/43) и анемии во время беременности разной степени тяжести (9/43) (рисунок 3).

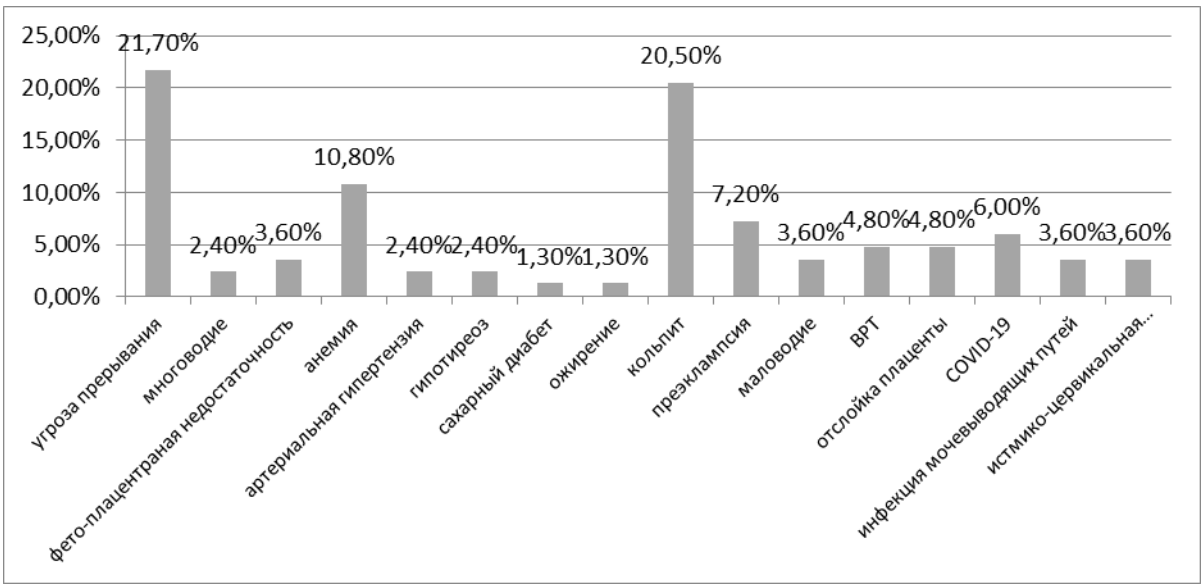


Рисунок 3 – Особенности течения беременности у женщин, родивших детей с очень низкой массой тела, %

В структуре патологических состояний недоношенных новорожденных с очень низкой массой тела (рисунок 4) преобладал синдром дыхательных расстройств – 88,4% (38/43), который является одним из самых частых расстройств дыхательной системы у недоношенных новорожденных. Также часто встречались различные виды неврологической патологии, которые в общей сложности составили 67,4% (29/43). Врожденная пневмония и врожденные пороки сердца (в том числе и большой гемодинамически значимый открытый артериальный проток) были установлены у 27,9% (12/43) и 39,5% (17/43) детей соответственно.

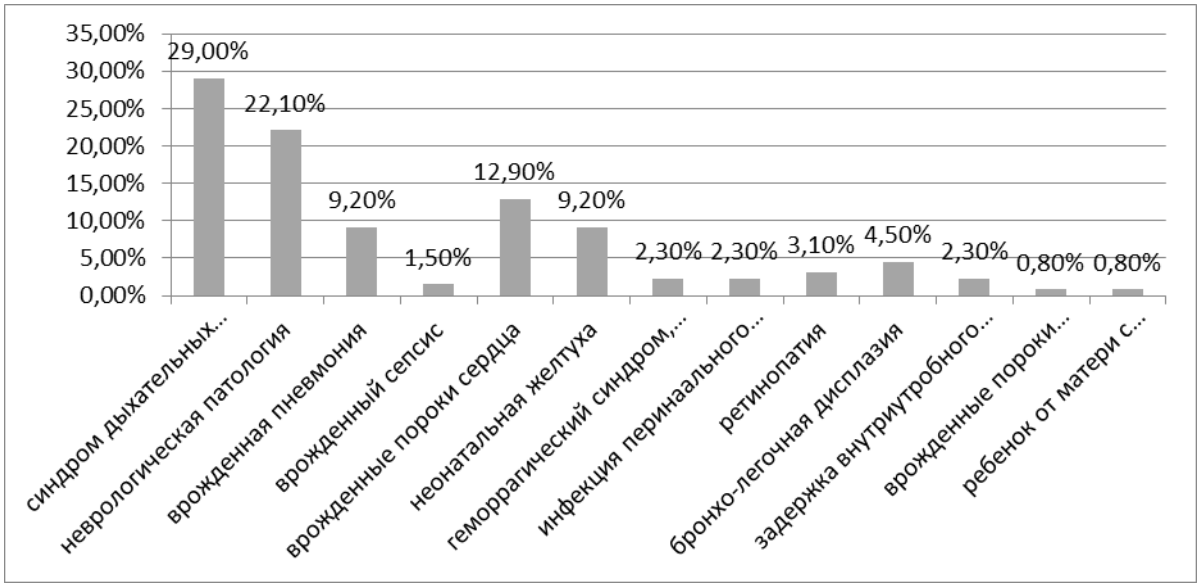


Рисунок 4 – Структура сопутствующей патологии недоношенных с очень низкой массой тела, %

Во второй группе недоношенных медианный возраст возникновения анемии составил 34 дня жизни (27; 43). Среднее значение количества эритроцитов в группе

недоношенных новорожденных с очень низкой массой тела составило $3{,}12 \cdot 10^{12}$/л (2,95; 3,30), среднее значение концентрации гемоглобина – 103 г/л (98; 107). По средним значениям эритроцитарных индексов в этой группе новорожденных анемия также носила характер нормохромной (МСН 31,7 пг (30; 34)) нормоцитарной (MCV 92 фл (88; 97)). Но при индивидуальном анализе микроцитоз (MCV 77,0 и 81,6 фл) обнаруживался намного реже по сравнению с детьми первой группы – у 4,7% (2/43). Макроцитарные эритроциты недоношенные с очень низкой массой тела не имели. Также в этой группе пациентов по сравнению с первой реже (2,3% (1/43) регистрировалась гипохромия эритроцитов (МСН 23,2 пг). Но намного чаще (23,2% (10/43), чем в первой группе, отмечались гиперхромные эритроциты (МСН 35,3 пг (34,6; 36)).

Третью группу недоношенных детей с другой низкой массой тела при рождении (1500–2499 грамм) сформировали 29 человек. Средний вес детей этой группы составил 1800 грамм (1680; 2020). Средний гестационный возраст у детей третьей группы был 225 дней (217; 231), таким образом, медианное значение соответствует 32–33 неделям гестации. В группе недоношенных детей с другой низкой массой тела при рождении медианный возраст возникновения анемии составил 27 дней (21; 32). Структуру патологических состояний беременности, которая встречалась у матерей данной группы недоношенных детей можно посмотреть на рисунке 5.

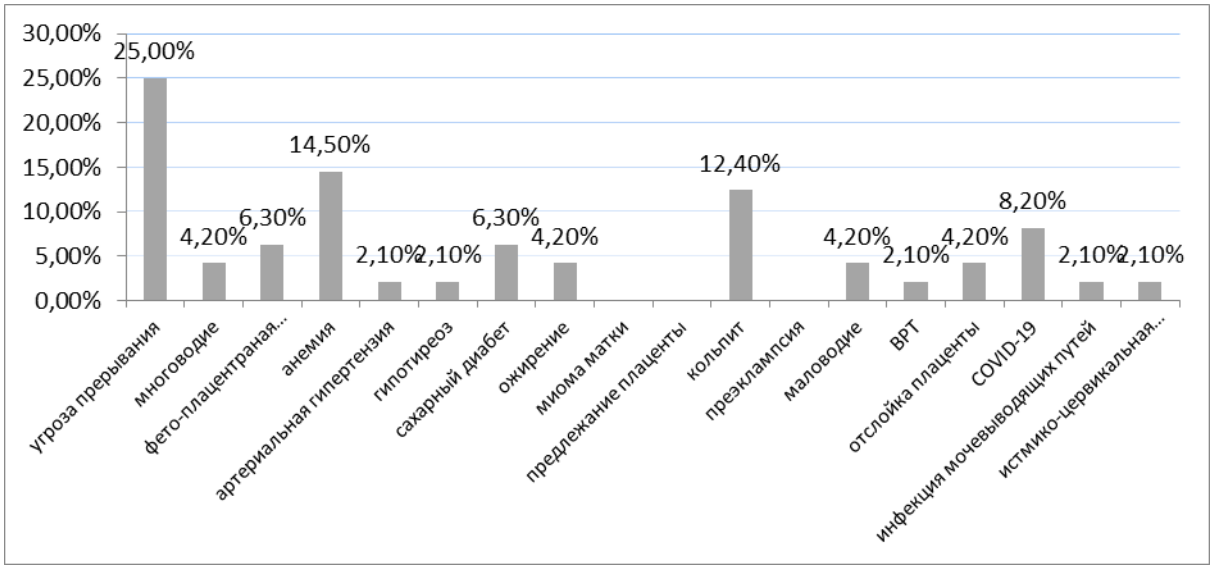


Рисунок 5 – Особенности течения беременности у женщин, родивших детей с другой низкой массой тела, %

В группе недоношенных детей с другой низкой массой тела преобладали такие заболевания, как синдром дыхательных расстройств – 89,6% (26/29), различные варианты спектра неврологической патологии у 55,2% (16/29) детей, врожденная пневмония у 34,5% (10/29) детей (рисунок 6). С одинаковой частотой 34,5% (10/29) в данной группе детей были выставлены диагнозы врожденного порока сердца и неонатальной желтухи.

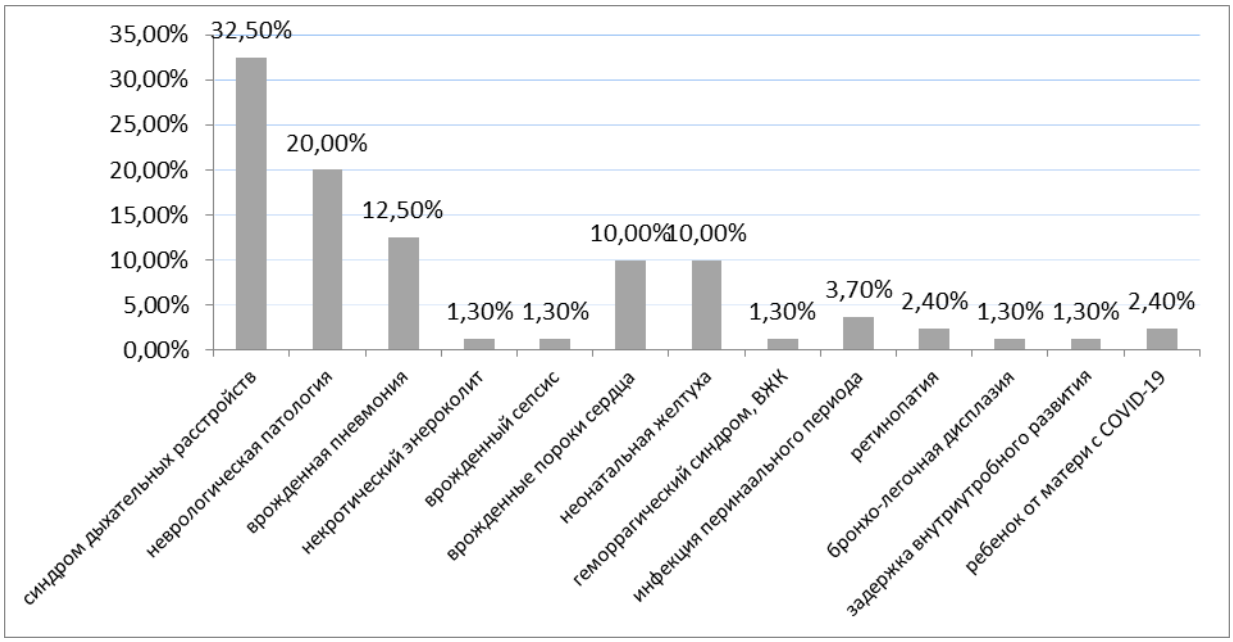


Рисунок 6 – Структура сопутствующей патологии у недоношенных с другой низкой массой тела при рождении, %

Среднее значение эритроцитов при выставлении диагноза анемии у недоношенных детей третьей группы составило $3{,}12\times10^{12}$/л (2,97; 3,39), среднее значение гемоглобина – 104 г/л (100; 107). По средним значениям MCV (91 фл (89; 95) и MCH (32 пг (31; 34)) анемию в третьей группе недоношенных также можно охарактеризовать как нормохромную нормоцитарную. Индивидуальный анализ эритроцитарных индексов в группе недоношенных детей с другой низкой массой тела при рождении позволил выявить микроцитоз эритроцитов у 6,9% (2/29) обследованных, что не отличалось по частоте от второй группы, но было значительно меньше по сравнению с первой группой. Макроцитарную (MCV 110 фл) анемию в третьей группе новорожденных имел один ребенок, что составило 3,4%. Частота гипохромии эритроцитов у недоношенных детей с другой низкой массой тела при рождении находилась в промежуточном положении по сравнению с первой и второй группами 6,9% (2/29), а среднее значение MCH при гипохромной анемии в третьей группе было 23,2 (22,9; 26;0) пг. Гиперхромные эритроциты в группе недоношенных детей с другой низкой массой тела при рождении регистрировались с такой же частотой, что и во второй группе новорожденных – 24,1% (7/29). Среднее значение MCH у детей третьей группы с гиперхромной анемией составило 34,6 (34,4; 35,0) пг.

Таким образом, у большинства обследованных недоношенных детей анемия носила характер нормохромной нормоцитарной. Однако от 23 до 30% новорожденных в разных группах имели иной морфологический вид анемии. Максимальное количество микроцитарных и гипохромных анемий отмечалось у детей с экстремально низкой массой тела. Гиперхромные анемии наиболее часто встречались у новорожденных с очень низкой массой тела и с другой низкой массой тела при рождении.

При сравнении показателей времени возникновения анемии в трех группах недоношенных выявлено, что они статистически значимо различаются между собой (критерий Краскела-Уоллиса, $p=0{,}0014$). Далее группы были сравнены попарно и выявлено, что статистически значимо различается время возникновения анемии между первой и третьей группой (критерий Манна-Уитни, $p<0{,}001$) и между второй и третьей

группой (критерий Манна-Уитни, p<0,001). Как видно из сравнений медианы у детей с другой низкой массой тела анемия наступала раньше, чем у детей из двух других групп.

При сравнении структуры материнской патологии в трех различных группах мы попарно сравнивали признаки в группах (таблица 2). При анализе использовалось сравнение частот бинарного признака в несвязанных группах (анализ таблиц 2×2) с использованием двустороннего критерия Фишера. По полученным данным статистически значимо отличается только частота встречаемости преэклампсии (p=0,04), таким образом в группе матерей, которые родили детей с экстремально низкой массой тела, эта патология встречается чаще, чем у матерей, родивших детей с другой низкой массой тела.

Таблица 1 – Анализ сравнения частоты материнской патологии у женщин, родивших детей с экстремально низкой, очень низкой и другой низкой массой тела, критерий Манна-Уитни

Нозологии	Значение вероятности при сравнении показателей между группами в зависимости от массы тела детей при рождении		
	1–2 группы	1–3 группы	2–3 группы
Угроза прерывания/ преждевременных родов	p=1,0	p=1,0	p=1,0
Многоводие	p=1,0	p=0,52	p=1,0
Фето-плацентарная недостаточность	p=0,35	p=0,66	p=0,68
Анемия различной степени	p=0,26	p=0,23	p=0,78
Артериальная гипертензия	p=1,0	p=1,0	p=1,0
Гипотиреоз	p=1,0	p=1,0	p=1,0
Сахарный диабет	p=1,0	p=0,29	p=0,30
Ожирение различной степени	p=1,0	p=0,52	p=0,56
Кольпит	p=0,14	p=1,0	p=0,12
Преэклампсия	p=0,70	p=0,04*	p=0,07
Маловодие	p=1,0	p=1,0	p=1,0
Вспомогательные репродуктивные технологии	p=1,0	p=0,55	p=0,64
Отслойка плаценты	p=1,0	p=0,62	p=1,0
COVID-19	p=0,66	p=0,64	p=1,0
Острая респираторная инфекция	p=0,55	p=1,0	p=6,4
Истмико-цервикальная недостаточность	p=0,55	p=1,0	p=6,4

Примечание: * – наличие статистически значимых различий; 1 – группа матерей, родивших детей с экстремально низкой массой тела; 2 – группа матерей, родивших детей с очень низкой массой тела; 3 – группа матерей, родивших детей с другой низкой массой тела.

При сравнении относительных показателей сопутствующей анемии недоношенных патологии в трех группах детей нами не выявлены статистически значимые различия (таблица 2).

Таблица 2 – Сравнение частоты сопутствующей патологии у детей с анемией недоношенных и экстремально низкой, очень низкой и другой низкой массой тела, критерий Манна-Уитни

Нозологии	Значение вероятности при сравнении показателей между группами в зависимости от массы тела детей при рождении		
	1–2 группы	1–3 группы	2–3 группы
Синдром дыхательных расстройств	p=0,31	p=0,29	p=1,00
Неврологическая патология	p=0,38	p=1,00	p=0,33
Врожденная пневмония	p=0,22	p=0,53	p=0,64
Некротический энтероколит	–	p=1,00	p=0,40
Врожденный сепсис	–	–	p=1,00
Врожденные пороки сердца	p=0,76	p=0,74	p=1,00
Неонатальная желтуха	p=0,21	p=0,50	p=0,59
Геморрагический синдром, ВЖК 2–3 ст	p=0,62	p=0,55	p=0,64
Инфекция перинатального периода	p=0,55	p=0,29	p=0,68
Ретинопатия	p=1,00	p=1,00	p=1,00
Бронхо-легочная дисплазия	p=0,66	p=1,00	p=0,23
Задержка внутриутробного развития	p=1,00	p=1,00	p=0,64
Врожденные пороки развития	p=1,00	–	p=1,00
Ребенок от матери с COVID-19	p=1,00	p=0,52	p=0,56

Примечание: 1 – группа недоношенных, родившихся с экстремально низкой массой тела; 2 – группа недоношенных, родившихся с очень низкой массой тела; 3 – группа недоношенных, родившихся с другой низкой массой тела.

При сравнительном анализе показателей эритроцитарной системы периферической крови недоношенных новорожденных в зависимости от массы тела при рождении не установлено статистически значимых различий между группами по значениям количества эритроцитов, MCV и MCH (таблица 3). Средняя концентрация гемоглобина в группе детей с экстремально низкой массой тела на момент диагностики анемии находилась статистически значимо ниже по сравнению с таковым показателем в группе детей с другой низкой массой тела при рождении. Также статистическую значимость имели сроки возникновения анемии: у новорожденных с другой низкой массой тела при рождении анемия манифестировала в более ранние сроки по сравнению с детьми, имеющими экстремально низкую и очень низкую массу тела при рождении (таблица 3). По отношению к контрольной группе, которую составили здоровые доношенные новорожденные соответствующего возраста, недоношенные новорожденные независимо от принадлежности к группе имели статистически значимо более низкие показатели количества эритроцитов и концентрации гемоглобина. При этом средние значения MCH у всех недоношенных новорожденных не отличались от таковых в контрольной группе. А средние показатели MCV оказались выше только во второй и третьей группах (таблица 3).

Таблица 3 – Сравнительная характеристика показателей эритроцитарной системы периферической крови недоношенных новорожденных в зависимости от массы тела при рождении, Me (LQ; UQ)

Показатели	Группы недоношенных детей			Контрольная группа n=30
	Группа 1 n=17	Группа 2 n=43	Группа 3 n=29	
Срок гестации, дни	200 (196; 216) 28–29 недель	210 (203; 218) 30 недель	225 (217; 231) 32–33 недели	277 (270; 284) 39–40 недель
Сроки возникновения анемии, сутки	37 (34; 52) [2]	34 (27; 43) [3]	27 (21;32) [2]	– –
Количество эритроцитов, $\times 10^{12}$/л	3,14 [1] (3,00; 3,33)	3,12 [1] (2,95; 3,30)	3,12 [1] (2,97; 3,39)	4,6 (3,7; 5,3)
Концентрация гемоглобина, г/л	100 (96; 106) [1,2]	103 (98; 107) [1]	104 (100; 107) [1]	128,8 (112,0; 148,0)
Средний объем эритроцитов, фл	91,8 (85; 95)	92,0 (88,0–97,0) [1]	91,0 (89,0–95,0) [1]	88,5 (83,7; 92,1)
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците, пг	31,7 (30,0; 34,0)	31,7 (30,0; 34,0)	32,0 (31,0; 34,0)	30,1 (27,2; 35,2)

Примечание: 1 группа – недоношенные, родившиеся с экстремально низкой массой тела; 2 группа – недоношенные, родившиеся с очень низкой массой тела; 3 группа – недоношенные, родившиеся с другой низкой массой тела; [1] наличие статистически значимых различий по отношению к контрольной группе; [2] наличие статистически значимых различий между показателями 1 и 3 группами; [3] наличие статистически значимых различий между показателями 2 и 3 группами;

Заключение. При анализе сопутствующей беременности патологии у женщин трех групп различия выявлены только по одной нозологии (преэклампсия). При этом спектр изучаемой патологии, которая осложняла беременность женщин первой группы, был уже (9/18), чем у женщин второй (16/18) и третьей группы (15/18). Возможной причиной именно такого распределения является временной фактор, при котором женщина не успевает пройти обследования, необходимые для третьего триместра.

Не выявлено статистически значимых различий между группами недоношенных детей при анализе сопутствующей патологии. Установлено, что спектр встречающихся нозологий в группе с экстремально низкой массой детей был меньше (9/14), чем в двух остальных группах (13/14 в обеих группах).

У недоношенных новорожденных анемия преимущественно имела характер нормохромной нормоцитарной. Однако у 23% новорожденных с экстремально низкой массой тела регистрировалась микроцитарная и/или гипохромная анемия. Такие данные позволяют предположить необходимость проведения углубленного обследования крови недоношенных с изучением ретикулоцитарных индексов с дальнейшим обсуждением возможно более раннего профилактического назначения препаратов железа детям данной группы. А также подбор и дифференцированный подход в тактике лечения детей в зависимости от результатов углубленного обследования. Среди новорожденных с очень низкой массой тела и с другой низкой массой тела при рождении в 30% случаев диагностирована гиперхромная анемия.

На момент лабораторной манифестации анемии в группе детей с экстремально низкой массой тела средняя концентрация гемоглобина находилась статистически значимо ниже по сравнению с таковым показателем в группе детей с другой низкой массой тела при рождении. У новорожденных с другой низкой массой тела при рождении анемия манифестировала в более ранние сроки по сравнению с детьми, имеющими экстремально низкую и очень низкую массу тела при рождении. Таким образом, несмотря на более поздние сроки манифестации у детей, родившихся менее 1500 грамм, степень тяжести анемии в этой группе выше, чем у детей с большим весом. Что в свою очередь определяет необходимость организации профилактического лечения раньше достижения критических цифр концентрации гемоглобина.

Литература

1. Ohls, R.K. The use of erythropoietin in neonates / R.K. Ohls // Clinical Perinatology. – 2000. – V. 27. – P.681–696.

2. Carroll, P.D. & Widness, J.A. Nonpharmacological, blood conservation techniques for preventing neonatal anemia–effective and promising strategies for reducing transfusion / P.D. Carroll, J.A. Widness // Seminars in Perinatology. – 2012. – V. 36. – P. 232–243.

3. Colombatti, R. Anemia and transfusion in the neonate / R. Colombatti, L. Sainati, D. Trevisanuto. // Seminars in Fetal & Neonatal Medicine. – 2016. – V. 21. – P. 2–9.

4. Aher, S. Neonatal anemia / S. Aher, K. Malwatkar, S. Kadam // Seminars in Fetal & Neonatal Medicine. – 2008. – V. 13. – P. 239–247.

5. Ohls, R. Red blood cell transfusions in the newborn [Electronic resource] / R. Ohls, J.A. Garcia-Prats, M. S. Kim. – 2021. – Available at: https://www.uptodate.com/contents/red-blood-cell-transfusions-in-the newborn (accessed 10 september 2022).

6. Cibulskis, C.C. Anemia of prematurity: how low is too low? / C.C Cibulskis, A. Maheshwari, R. Rao et al. // Journal of Perinatology. – 2021. – V. 41. – P. 1244–1257.

CLINICAL AND HEMATOLOGICAL MANIFESTATION OF ANEMIA OF PREMATURES

Kozarezova A.M.[1,2], Klimkovich N.N.[1], Krastsialiova I.M.[1,3], Ivashchanka T.A.[3], Pechkurova O.N.[3], Starovoitova A.S.[3]

[1] Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus,
[2] Health care institution «Clinical maternity hospital of Minsk region»,
[3] State institution «Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child», Minsk, Belarus

The article presents characteristics of clinical and hematological parameters of 89 premature newborns with anemia. The analysis of the structure of concomitant pathology depending on body weight at birth was carried out; according to the results, we did not find statistically significant differences between groups in all nosologies from the list of comorbidities in preterm infants. It was found that mothers of babies born with extremely low body weight suffered significantly more from preeclampsia than women who gave birth to children with other low body weight (p=0.04). In premature newborns, anemia was predominantly normochromic normocytic. However, microcytic and/or hypochromic anemia was recorded in 23% of newborns with extremely low birth weight. At the time of laboratory manifestation of anemia in the group of children with extremely low body weight, the average concentration of hemoglobin was statistically significantly lower compared to that in the

group of children with other low birth weight. In newborns with other low birth weight, anemia manifested earlier than in children with extremely low and very low birth weights.

Keywords: anemia of prematures, prenatal factors, features of the course of anemia of prematures.

Поступила 06.10.2022

УДК 616-053.32-07

НЕДОНОШЕННЫЕ ДЕТИ: КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПАРАЛЛЕЛИ

Козловский Д.А., Девялтовская М.Г., Терешкович Н.В.

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

Резюме. В статье представлен анализ данных клинико-лабораторного обследования 62 недоношенных детей в возрасте 3 месяца. Дети были распределены на 2 группы. Первая группа включила 41 младенца, родившегося в сроке гестации 24–29 недель включительно. Вторую группу составил 21 ребенок, родившийся в сроке гестации 30–33 недели включительно. Значимых различий между группами по уровню отставания в психоневрологическом развитии не установлено. Показатели клеточного иммунитета характеризовались снижением уровней Т-лимфоцитов, Т-хелперов/индукторов, естественных киллеров и повышением уровня В-лимфоцитов в обеих группах.

Ключевые слова: недоношенные дети, психоневрологическое развития, иммунный статус.

Введение. В последние десятилетия благодаря разработке новых и улучшении уже существующих технологий значительно улучшилось качество медицинской помощи. Человечество стало способным не только увеличить продолжительность жизни, но и улучшить показатели рождаемости, снизить детскую смертность. Однако на фоне этих позитивных достижений мы стали забывать об отдаленных последствиях. Заболеваемость детей первого года жизни и первичная детская инвалидность не имеют тенденции к снижению [1, 2, 3]. Показатель первичной детской инвалидности в 2021 году составил 24,5 на 10 000 детей в возрасте 0–17 лет. Одной из основных задач медицины является разработка и применение технологий, направленных на предупреждение детской инвалидности [4, 5, 6,].

В структуре младенческой смертности удельный вес отдельных состояний перинатального периода в 2021 году составил 50%. Расстройства, связанные с продолжительностью беременности и ростом плода, наблюдаются у каждого десятого ребенка. В течение последних пяти лет не отмечается увеличения количества детей, родившихся преждевременно, но наблюдается рост числа младенцев, у которых имелись нарушения роста и питания внутриутробно. В республике выросла выживаемость недоношенных детей, очень много внимания уделяется младенцам,

родившимся с весом менее 1,5 килограмма. Эта та категория маленьких пациентов, которые в течение первого года жизни имеют те или иные патологические состояния нервной системы, органов дыхания и болезни глаз, и достаточно высокий уровень инвалидности в дальнейшем [7, 8]. Единой концепции, отражающей патогенез иммунных и психоневрологических нарушений у детей, перенесших отдельные состояния в перинатальном периоде, не существует. Имеющиеся данные фрагментарны и весьма противоречивы. Изучение особенностей иммунной системы, оценка психоневрологического статуса, показателей нейрокогнитивного и нейропсихологического развития позволит разработать превентивную технологию прогнозирования и диагностики нарушений здоровья детей раннего возраста, перенесших отдельные состояния в перинатальном периоде. Отсутствие конкретных программ по ведению таких пациентов на амбулаторном этапе медицинской помощи обуславливает необходимость проведения различных исследований, которые могли бы определить наиболее уязвимые органы и системы. В дальнейшем детальная проработка полученных данных, подбор соответствующей терапии поможет разработать систему мероприятий направленных на медицинскую профилактику развития первичной детской инвалидности у недоношенных детей. В работе мы проанализировали данные психоневрологического развития, показатели клеточного иммунитета, показатели макроэлементного состава крови, результаты нейросонографии у недоношенных пациентов, родившихся в сроке от 24 до 33 недель включительно.

Цель исследования: провести клиническое, лабораторное и инструментальное обследование недоношенных детей, родившихся в различные сроки гестации. Найти отличительные особенности в результатах исследований в зависимости от гестационного возраста.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования являлись недоношенные новорожденные проходившие стационарное лечение в педиатрическом отделении для детей с перинатальным поражением нервной системы, врожденной и наследственной патологией РНПЦ «Мать и дитя». В исследование включены 62 ребенка: 41 ребенок, родившийся в сроке гестации 24–29 недель; 21 ребенок, родившийся в сроке гестации 30–33 недели. Дети были распределены на 2 группы. Первая группа включила 41 младенца, родившегося в сроке гестации 24–29 недель включительно. Вторую группу составил 21 ребенок, родившийся в сроке гестации 30–33 недели включительно. Оценка психоневрологического статуса проводилась согласно алгоритму балльной оценки психоневрологических нарушений у новорожденных детей. Нейросонография осуществлялась на аппаратах УЗИ «Philips» HDI-4000, «Volusion» 730 Expert, «Medison» 8800. Исследование клеточного иммунитета выполнялась на оборудовании проточной цитометрии Cytomics FC 500 с программным обеспечением CXP, производства компании Beckman Coulter. Полученные результаты обработаны с применением пакета прикладной программы «Statistica 8.0» (Лицензия № STA 862D175437Q).

Результаты исследования и обсуждение. При анализе антропометрических показателей детей при рождении нами было установлено, что у детей, родившихся в сроке гестации 24–29 недель включительно, масса тела составила в среднем 1046,8±236,66 граммов. Однако 46% младенцев имели экстремально низкую массу тела при рождении. В группе детей с гестационным возрастом более 30 недель средний показатель массы тела составил 1598,81±240,05 грамм, при этом у 43% пациентов отмечалась очень низкая масса тела при рождении. Исходя из данных, представленных

ниже, целесообразно рассмотреть разработку новых схем по вскармливанию недоношенных новорожденных в зависимости от срока гестации. В таблице 1 представлены показатели массы тела детей, родившихся в разные сроки гестации.

Таблица 1 – Масса тела новорожденных, родившихся в разные сроки гестации

Срок гестации	Масса тела, г
24 недели	555±63,63
26 недель	797,7±89,2
27 недель	1022,11±177,2
28 недель	1146,47±198,17
29 недель	1103,33±222,88
30 недель	1383,33±76,37
31 неделя	1558±237,66
32 недели	1745±274,18
33 недели	1706,66±130,51

Проведенный анализ уровней макроэлементов в крови пациентов не выявил существенных нарушений. Достоверных различий между группами по содержанию кальция, калия, магния не обнаружено. Уровень натрия был выше нормальных значений у 2,4% пациентов из первой группы. Во всех остальных случаях данный показатель находился в пределах нормы. Уровень калия соответствовал нормальным значениям у всех пациентов, включенных в исследование. Содержание кальция было снижено у 4,8% пациентов из первой группы и у 4,7% пациентов из второй группы. Уровень магния ниже нормы у 12,2% пациентов, родившихся в сроке гестации до 29 недель включительно, и у 9,5% пациентов, родившихся в сроке гестации больше 30 недель. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости исследования уровня магния в крови новорожденных для установления причин его снижения, разработке профилактических и лечебных мероприятий.

При оценке уровня психоневрологического развития значимых различий между исследуемыми группами выявлено не было. У детей со сроком гестации до 29 недель включительно отставание в психоневрологическом развитии составило 49,14%, что оценивается как умеренно выраженная задержка. У детей со сроком гестации более 30 недель данный показатель равен 48,1%, что также оценивалось как умеренно выраженная задержка. При детальном анализе данных в группе пациентов с гестационным возрастом до 29 недель включительно отставание в психоневрологическом развитии до 25% отмечалась у 7,3%, от 25% до 50% – у 41,5%, от 50% до 75% – у 39%, свыше 75% – у 12,2% детей. В группе детей в сроке гестации 30–33 недели отставание в психоневрологическом развитии до 25% отмечалось у 4,7%, от 25% до 50% – у 33,3%, от 50% до 75% – у 62% пациентов.

При анализе результатов нейросонографии выявлено, что различные структурные изменения в головном мозге наблюдались у большинства пациентов. Лишь у 17% детей из первой группы и у 9,5% детей из второй группы не было выявлено патологии.

Преимущественно встречались субэпендимальные кисты, асимметрия боковых желудочков, кисты сосудистых сплетений, незрелость. Это говорит в пользу того, что проведение нейросонографии должно стать обязательным исследованием при посещении врача-невролога. Стоит отметить, что у обследованных детей не встречались выраженные структурные нарушения головного мозга. Это может говорить о качественном и своевременном оказании медицинской помощи и является благоприятным фактором в плане дальнейшего психоневрологического развития.

Установлены взаимосвязи между структурными изменениями головного мозга и нейрокогнитивными, нейропсихологическими характеристиками недоношенных детей, перенесших отдельные состояния перинатального периода. Выявлены обратные корреляционные взаимосвязи между кистозно-атрофическими изменениями в веществе головного мозга и уровнем развития перцепции, уровнем довербального и социального развития. Наличие внутричерепных кровоизлияний ассоциировало с более выраженным отставанием в развитии перцепции и с отставанием в социальном развитии. Имеются обратные взаимосвязи ликвородинамического пространства и уровнем социального развития исследуемых младенцев на первом году жизни.

Проведенное исследование клеточного иммунитета продемонстрировало нарушения в иммунном статусе пациентов. У детей со сроком гестации до 29 недель включительно наблюдалось снижение уровня Т-лимфоцитов, Т-хелперов/индукторов, естественных киллеров и повышение уровня В-лимфоцитов. У второй группы младенцев ситуация была аналогичная. При детальном рассмотрении показателей отмечено, что снижение уровня Т-лимфоцитов наблюдалось у 83% пациентов первой и у 71% пациентов второй группы, снижение уровня Т-хелперов/индукторов у 78% и у 52% соответственно. Уровень естественных киллеров был ниже нормальных значений у 68% детей, родившихся до 29 недели, и у 48% детей, родившихся после 30 недели гестации. Показатель В-лимфоцитов был повышен у 93% и 95% пациентов соответственно. Стоит отметить, что показатели иммунного статуса лучше у детей, родившихся после 30 недели гестации. Вероятно, иммунная система более хорошо развита у пациентов, родившихся на более позднем сроке.

Заключение. Таким образом, недоношенные дети, родившиеся в сроке гестации 24–33 недели, в возрасте 3 месяца имели выраженное (на 50% и более) отставание в уровне психоневрологического развитии. В связи с этим нарушения в психоневрологическом развитии как в клиническом, так и в диагностическом аспектах требуют обязательного динамического наблюдения со стороны врача-детского невролога, включая инструментальное обследование. Необходимы регулярные реабилитационные мероприятия для таких пациентов. Выявленные отклонения в иммунном статусе: снижение Т-лимфоцитов, Т-хелперов/индукторов, естественных киллеров более чем у 50% обследованных детей и повышение В-лимфоцитов более чем у 90% пациентов могут быть причиной более частых бактериальных и вирусных заболеваний. Учитывая нарушения, целесообразно исследовать показатели клеточного иммунитета у недоношенных детей с последующей консультацией врача-иммунолога, для решения вопросов вакцинации и коррекции иммунного статуса пациентов. Дефицит магния, выявленный у части обследованных пациентов, требует детального изучения с целью установления причин, вызывающих данное состояние. Дальнейшее изучение состояния здоровья недоношенных детей позволит сформировать определенные алгоритмы для ведения этой группы пациентов, что поможет, в свою очередь, снизить показатель первичной детской инвалидности.

Литература

1. Guthold, R. Global and regional levels and trends of child and adolescent morbidity from 2000 to 2016: an analysis of years lost due to disability (YLDs) / R. Guthold, E.W. Johansson, C.D. Mathers, D.A. Ross // BMJ Glob Health. – 2021. – V 6. – № 3. – P. 004996.

2. Машина, Н.С. Состояние здоровья детей первого года жизни и определяющие его факторы / Н.С. Машина, М.Ю. Галактионова // Сибирское медицинское обозрение. – 2015. – № 2 (92). – С. 26-31.

3. Копыток, А. В. Анализ детской инвалидности в Республике Беларусь / А. В. Копыток // Современные проблемы общественного здоровья и здравоохранения: сб. материалов науч.-практ. конф. с междунар. участием, [г. Гродно], 21 окт. 2016 г. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, УО «Гродн. гос. мед. ун-т». – 2016. – С. 113–116.

4. Девялтовская, М.Г. Последствия пре- и перинатального поражения головного мозга у детей : Монография / М.Г. Девялтовская. – Минск: Издательский центр БГУ, 2015. – 210 с.

5. Caserta, M.T. Overview of Neonatal Infections / M.T. Caserta // Merck Sharp & Dohme Corp. – 2016. – № 1. – P. 1–7.

6. Pursley, D.M. Using Neonatal Intensive Care Units More Wisely for At-Risk Newborns and Their Families / D.M. Pursley, Zupancic JAF. // JAMA Netw Open. – 2020. – Vol. 3(6). – P. 205693.

7. Девялтовская, М.Г. Психические функции у недоношенных детей с последствиями пре- и перинатального поражения головного мозга / М. Г. Девялтовская // Мед. новости. – 2020. – № 5. – С. 58–60.

8. Девялтовская, М.Г. Психоневрологические исходы у недоношенных детей / М.Г. Девялтовская, Д.А. Крамко, И.А. Винокурова, А.В. Симченко, Н.В. Шумская // Медицинские новости. – 2019. – № 5. – С. 12–15.

PREMATURE BABIES: CLINICAL AND LABORATORY PARALLELS

Kozlovsky D.A., Devyaltovskaya M.G., Tereshkovich N.V.

State institution «Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child», Minsk, Belarus

The article presents an analysis of the obtained data of clinical and laboratory examination of 62 premature infants at the age of 3 months. The children were divided into 2 groups. The first group included 41 infants born at 24–29 weeks gestation inclusive. The second group consisted of 21 children with a gestation period of 30–33 weeks. Significant differences between the levels of lag in neuropsychiatric development have not been established. Indicators of cellular immunity were characterized by a decrease in the levels of T-lymphocytes, T-helper/inducers, natural killers and an increase in the level of B-lymphocytes in both groups.

Keywords: premature babies, neuropsychiatric development, immune status.

Поступила 07.10.2022

УДК 616.611-002-008.6-08-089.17 (048.8)

МАРКЕРЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ГЛОМЕРУЛОПАТИЙ У ДЕТЕЙ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Кондратенко О.А.[1], Асташонок А.Н.[2], Козыро И.А.[3]

[1] УЗ «10-я городская детская клиническая поликлиника»,
[2] Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии»,
[3] УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Представлен обзор данных литературы об эндотелиальной дисфункции и ее некоторых маркерах как одного из основных механизмов в патофизиологии формирования и прогрессирования гломерулопатий (ГП). Обобщены результаты исследований по определению уровня эндотелина-1 и молекул межклеточной адгезии в крови и моче пациентов с ГП. Рассмотрена возможность их использования для диагностики и прогнозирования прогрессирования ГП и хронической болезни почек у детей.

Ключевые слова: гломерулопатии, эндотелиальная дисфункция, эндотелин-1, sICAM-1.

Введение. В современной детской нефрологии особую актуальность представляет проблема ранней диагностики, своевременного лечения и прогнозирования прогрессирования ГП у детей. Большой интерес к этой проблеме вызван как сохранением ведущих позиций ГП в формировании хронической болезни почек, сложностью терапии, неоднозначностью прогноза, так и многочисленными открытиями в области патофизиологии и иммунологии (система L-аргинин – оксида азота, система эндотелинов, эндотелиальная дисфункция и т.д.), которые ставят вопросы об их роли в патогенезе почечного поражения.

Гломерулопатии – гетерогенная группа заболеваний, основным признаком которых является первичное страдание гломерулы (клубочка). ГП разделяются на врожденные, наследственные и приобретенные. Врожденные и наследственные ГП имеют, как правило, не иммунный генез, приобретенные ГП связаны с иммунными воспалительными изменениями, поэтому о таких ГП говорят как о гломерулонефритах (ГН) [1]. В науке и практике окончательно не решен вопрос, трансформируется ли острый гломерулонефрит (ОГН) в хронический (ХГН) или иммунопатологический процесс имеет первично хроническое течение. По-прежнему прогнозировать течение и исход заболевания в каждом отдельном случае весьма затруднительно [2]. Таким образом, необходимость поиска новых методов прогнозирования прогрессирования и путей его замедления в имеющихся условиях все более актуальна.

Цель исследования. Обобщить данные литературы об исследованиях по изучению маркеров эндотелиальной дисфункции (ЭД), которые можно определить в крови и моче пациентов с целью использования их в комплексной диагностике и прогнозировании течения ГП.

Эндотелиальная дисфункция. Эндотелий сосудов играет важную роль в регуляции сосудистого тонуса в норме и при различных заболеваниях. Под термином «функция

эндотелия» принято подразумевать регуляцию капиллярного кровотока, осуществляемую за счет динамической смены фаз вазоконстрикции и вазодилятации сосудов резистивного типа в соответствии с потребностями клеточного обмена веществ [3]. Соответственно, «дисфункция эндотелия» – это нарушение регуляции динамической реакции сосудов в ответ на соответствующие раздражители. Чувствительность к повреждающим факторам обусловливает развитие ЭД с увеличением проницаемости сосудистой стенки и индукцией синтеза цитокинов и молекул адгезии, созданием протромботической среды, дедифференциацией клеток, что в итоге приводит к нарушению функции органа [3]. По современным представлениям, ЭД является центральным звеном патогенеза многих хронических заболеваний, в том числе, хронических гломерулонефритов.

Исходя из функции эндотелия, выделяют следующие формы ЭД: вазомоторную, гемостатическую, адгезионную, ангиогенную. Вазомоторная форма ЭД связана с нарушением соотношения между эндотелиальными вазоконстрикторами и вазодилататорами [4]. Основным вазодилататором является NO, синтезируемый из L – аргинина. Основными вазоконстрикторами – эндотелин-1, простагландин H_2 и тромбоксан A_2.

Гемостатическая форма ЭД связана с нарушением соотношения тромбогенных и атромбогенных эндотелиальных факторов. При ЭД происходит нарушение способности клетки к адекватному участию в процессах свертывания и фибринолиза, возрастает предрасположенность к тромбозу, чему способствует увеличение уровня циркулирующего фактора Виллебранда и фибриногена [5].

Адгезивная форма ЭД связана с нарушением взаимодействия лейкоцитов и эндотелия – процесса, происходящего при участии адгезивных молекул, продуцируемых эндотелиоцитами. На мембране эндотелиоцитов представлены Р- и Е – селектины, молекулы клеточной и межклеточной адгезии (ICAM, VCAM). Экспрессия молекул адгезии происходит под влиянием медиаторов воспаления, провоспалительных цитокинов, тромбина и других стимулов. Так, Р- и Е – селектины обеспечивают ролинг (медленное движение, «качение», вдоль стенки микрососуда по поверхности клеток эндотелия) лейкоцитов, а растворимые формы ICAM и VCAM, взаимодействуя с соответствующими рецепторами лейкоцитов, обеспечивают их адгезию. Повышение адгезивности эндотелия и неконтролируемая адгезия лейкоцитов является ключевым звеном в патологическом процессе [6].

Ангиогенная форма ЭД обусловлена нарушением регуляции процесса ангиогенеза. Процесс ангиогенеза – необходимый элемент адаптации тканей в условиях ишемии [6].

Эндотелин – 1. Эндотелин – пептид, состоящий из 21 аминокислоты с четырьмя цистеиновыми мостиками в виде дисульфидных связей и молекулярной массой 2492 дальтон, вырабатывается эндотелиальными клетками и обладает мощным сосудосуживающим действием. Открыты три изоформы эндотелина: эндотелина-1, эндотелин-2 и -3. Все изоформы состоят из 21 аминокислотного остатка, и синтез всех трех изоформ кодируется тремя разными генами, которые присутствуют только у позвоночных. Известно, что полипептид вырабатывается эндотелиальными клетками в виде предшественника – препроэндотелина, преобразующегося в большой эндотелин (Big-эндотелин) путем отщепления олигопептидных фрагментов. Big-эндотелин состоит из 39 аминокислотных остатков. При участии эндотелин-превращающего фермента (ЭПФ), находящегося внутри и на поверхности эндотелия, образуется

эндотелин-1. При этом вазомоторная активность эндотелина-1 увеличивается в 140 раз, а период полураспада сокращается. Период полураспада эндотелина-1 от 40 секунд до 4–7 минут и большая часть эндотелина (80%) инактивируется при прохождении через сосуды легких [7].

Эндотелин-1 является самым распространенным из семейства эндотелинов, а также самым мощным вазоконстриктором, который в 10 раз сильнее ангиотензина II и в 100 раз превышает эффект норадреналина. Концентрация эндотелина-1 в плазме крови человека в норме 0,1–1 фмоль/мл или не выявляется. Именно уровень концентрации определяет какой эффект (расслабление или сокращение) будет реализован. При невысоких концентрациях эндотелин аутокринно-паракринным способом действует на эндотелиальные клетки, высвобождая факторы релаксации, а повышение концентрации паракринным способом активирует рецепторы на гладкомышечных клетках и вызывает сосудистый спазм. Одним из наиболее значимых регуляторов выработки эндотелина в эндотелиоцитах является трансформирующий фактор роста (TGF) β, который приводит к увеличению выработки препроэндотелина [7].

В настоящее время известно, что вазоконстрикторный эффект, увеличение частоты и силы сердечных сокращений (хроно- и инотропные эффекты) эндотелина-1, а также потенцирование им роста и дифференцировки тканей реализуются путем активации двух типов рецепторов – ЭТ-А и ЭТ-В. Подтипы рецепторов по-разному локализованы в сосудистой системе: ЭТ-А обнаруживаются в гладкомышечных клетках сосудов, кардиомиоцитах, в ткани мозга и в желудочно-кишечном тракте; ЭТ-В находятся в гладкомышечных клетках, в венечных сосудах, кардиомиоцитах, клетках юкстагломерулярного аппарата почки и в подвздошной кишке. На сегодняшний день описывают прямые и не прямые эффекты эндотелинов. К прямым эффектам относится воздействие на гладкие мышцы сосудов. При их взаимосвязи происходит вазоконстрикция, активация митогенеза, пролиферация клеток и фиброз интимы с повышением жесткости сосудов. К опосредованным – высвобождение из эндотелия вазоактивных факторов (оксида азота, простациклина и натрийуретического пептида предсердий), приводящих к релаксации сосудов. Кроме этого, эндотелины влияют на секрецию гормонов гипофиза и надпочечников, подавляют эффекты вазопрессина в почках, а также увеличивают реакции сердца на симпатические стимулы, повышают сосудистую проницаемость, активируют нейтрофилы и тучные клетки. Эндотелины причастны к иммуномодулирующим эффектам, активируя Т-лимфоциты в вилочковой железе и усиливая иммунный ответ. Следует отметить о роли эндотелина-1 в качестве ингибитора апоптоза [7].

Концентрация эндотелина-1 в сыворотке крови особенно повышена у пациентов, находящихся на диализе. Высокие уровни эндотелина-1 в сыворотке крови уремических пациентов до начала диализной терапии могут быть следствием снижения выведения эндотелина-1 из кровотока из-за терминальной почечной недостаточности и повреждения эндотелиальных клеток сосудов. Установлено, что гиперпродукция эндотелина-1 у пациентов, находящихся на диализе, сопровождаемая повышенной концентрацией циркулирующего эндотелина, может приводить к развитию эндотелиальной дисфункции, что увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний и смертности у пациентов с хронической болезнью почек. Существует значимая связь между ремоделированием левого желудочка и уровнем концентрации эндотелина-1 в сыворотке крови у пациентов с хронической болезнью почек. Это свидетельствует

о потенциальной роли этого биомаркера в развитии гипертрофии левого желудочка у пациентов с уремией. Гипертрофия левого желудочка считается основным фактором риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при терминальной стадии почечной недостаточности [8].

Повышенный уровень циркулирующего эндотелина-1, опосредуя ЭД, способствует развитию гломерулярного повреждения и участвует в патогенезе альбуминурии. Эндотелин-1 снижает биодоступность NO как за счет его вмешательства в экспрессию и активность эндотелиальной NO-синтазы, так и за счет образования активных форм кислорода [9].

Учитывая вероятность того, что эндотелин-1 вносит вклад в патогенез повреждения клубочков, использование антагонистов эндотелина может представлять собой новый терапевтический путь в курации этой патологии. Продолжается изучение действия селективного антагониста рецепторов эндотелина, амбризентана, для оценки его безопасности и влияния на альбуминурию у пациентов с хроническими гломерулярными болезнями [9].

ICAM – 1 (молекула межклеточной адгезии – 1). Молекулы адгезии являются важнейшими регуляторами клеточной функции, целостности тканей и гомеостаза. Эти адгезивные рецепторы не только опосредуют межклеточные взаимодействия, но и через ассоциацию с клеточным цитоскелетом и различными адаптерными белками запускают внутриклеточные события в ответ на специфические и локальные сигналы. Как таковые, молекулы адгезии помогают формировать эндотелиальные и эпителиальные барьеры посредством передачи сигнала между клетками, обеспечивая при этом структурную поддержку и связывающий каркас для внеклеточного матрикса, гликокаликса и многих резидентных или рекрутируемых типов клеток посредством гетеротипических взаимодействий на базальной и апикальной мембранах [10].

ICAM-1 представляет собой гликопротеин клеточной поверхности, экспрессируемый на низком базальном уровне в иммунных, эндотелиальных и эпителиальных клетках, но повышающий регуляцию в ответ на воспалительную стимуляцию. ICAM-1 принадлежит к суперсемейству иммуноглобулинов и состоит из пяти внеклеточных Ig-доменов, трансмембранного домена и короткого цитоплазматического домена. Молекулярная масса ICAM-1 варьирует от 60 до 114 кДа, в зависимости от степени гликозилирования Ig-доменов [10].

ICAM-1 экспрессируется на низких уровнях эндотелиальными, эпителиальными и иммунными клетками. Экспрессия ICAM-1 в значительной степени индуцируется различными воспалительными цитокинами. Поскольку ICAM-1 синтезируется многими типами клеток во время воспалительных реакций, неудивительно, что этот биомаркер участвует в ряде физиологических процессов, включая транспорт лейкоцитов, эффекторные функции иммунных клеток, выведение патогенов и мертвых клеток, а также активацию Т-клеток. В дополнение к опосредованию адгезии лейкоцитов ICAM-1 также служит рецептором для передачи сигналов извне, связывая адгезивные взаимодействия лейкоцитов с эпителиальной и эндотелиальной функцией [10].

Заключение. ЭД широко изучается при сердечно-сосудистой патологии как фактор риска формирования и прогрессирования атеросклероза, артериальной гипертензии, инфаркта миокарда. В то же время исследования по изучению функции эндотелия при почечной патологии немногочисленны, несмотря на то что почки являются органом наиболее чувствительным к изменениям в эндотелиальных клетках (в клубочковых капиллярах содержится около 1/3 сосудистого эндотелия). Поэтому

дальнейшее изучение роли ЭД и ее маркеров, в частности в патогенезе гломерулярных болезней, представляется крайне перспективным.

Литература

1. Игнатова, М.С. Гломерулопатии у детей / Игнатова М.С. // Педиатрия. – 2011. – Т. 90. – № 3. – С. 125–127.

2. Жизневская, И.И. Динамика иммунологических показателей при острых и хронических гломерулонефритах у детей / И.И. Жизневская, И.Г. Хмелевская, Н.С. Разинькова, З.Н. Калинина // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 4 (часть 2). – С. 269–273.

3. Юпатов, Е.Ю. Современное понимание функции и дисфункции эндотелия сосудов. Обзор литературы / Е.Ю. Юпатов, Т.Е. Курманбаев, Ю.Л. Тимошкова // Российский медицинский журнал. – 2022. – № 3. – С. 20–23.

4. Васина, Л.В. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры / Л.В. Васина, Н.Н. Петрищев, Т.Д. Власов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2017. – №1. – С. 4–15.

5. Воробьева, Е.Н. Дисфункция эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях: факторы риска, методы диагностики и коррекции / Е.Н. Воробьева, Р.И. Воробьев, Е.А. Шарлаева и др. // Biologica Sibirica. – 2016. – № 1. – С. 21–40.

6. Степанова, Т.В. Эндотелиальная дисфункция и ее маркеры / Т.В. Степанова, И.А. Николаевич, Э.Б. Попыхова, Д.Д. Лагутина // Научные исследования и разработки: сб. научных работ 45-й Международной научной конференции Евразийского Научного Объединения. – Москва: ЕНО, 2018. – С. 120–123.

7. Дремина, Н.Н. Эндотелины в норме и патологии / Н.Н. Дремина, М.Г. Шурыгин, И.А. Шурыгина // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – №10-2. – С. 210–214.

8. Rebic, D., Rasic, S., Rebic, V. Influence of endothelin-1 and nitric oxide on left ventricular remodelling in patients on peritoneal dialysis // Ren Fail. – 2014 Mar. – 36(2):232-6. – doi: 10.3109/0886022X.2013.836935. – Epub 2013 Sep 24. PMID: 24059246.

9. Kenneth, I. Ataga. Albuminuria is associated with endothelial dysfunction and elevated plasma endothelin-1 in sickle cell anemia / Kenneth I. Ataga, Vimal K. Derebail, Melissa Caughey, Laila Elsherif, Jessica H. Shen, Susan K. Jones, Poulami Maitra, David M. Pollock, Jianwen Cai, David R. Archer, Alan L. Hinderliter // PLOSE ONE. – 2016. – P. 1-15.

10. Triet, M. Bui. ICAM-1: A master regulator of cellular responses in inflammation, injury resolution, and tumorigenesis / Triet M. Bui, Hannah L. Wiesolek, Ronen Sumagin // J Leukoc Biol. – 2020. – 108 (3). – P. 787 – 799.

MARKERS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION FOR THE DIAGNOSIS AND PREDICTION OF GLOMERULOPATHY PROGRESSION IN CHILDREN. LITERATURE REVIEW

Oksana Kondratenko[1], Andrey Astashonok[2], Ina Kazyra[3]

[1] 10th City Children's Clinical Polyclinic,
[2] Republican Research and Practical Center for Epidemiology and Microbiology,
[3] Belarusian State Medical University,
Minsk, Belarus

A review of the literature data on endothelial dysfunction and its some markers as one of the main mechanisms in the pathophysiology of the formation and progression of glomerulopathies (GP) is presented. The results of studies to determine the level of endothelin-1 and intercellular adhesion molecules in the blood and urine of patients with GP

are summarized. The possibility of their use for the diagnosis and prediction of the progression of GP and chronic kidney disease in children is considered.

Keywords: glomerulopathy, endothelial dysfunction, endothelin-1, ICAM-1.

Поступила 20.09.2022

УДК 616.33-008.87:579.835.12-053.2"2013/2014"

ВОЗРАСТНО-ПОЛОВЫЕ ОСОБЕННОСТИ И АНАЛИЗ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА С ХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ В ДИНАМИКЕ ЗА 2013–2021 ГОДЫ

Мирутко Д.Д.[1], Якимович Н.И.[1], Сахаров И.В.[2]

[1] Учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет»,
[2] Минское городское клиническое патолого-анатомическое бюро,
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. В статье представлены данные собственного исследования о возрастно-половых особенностях хеликобактерной инфекции у детей и частоте поражения H. pylori различных отделов желудка, морфологических изменениях слизистой и их взаимосвязи с хеликобактерной инфекцией в детском возрасте по результатам гастробиопсий в динамике 2013–2021 гг.

Ключевые слова. Helicobacter pylori, дети, возрастно-половые особенности, морфологические изменения.

Введение. Инфекция, вызываемая Helicobacter pylori (H. pylori), является одной из наиболее распространенных хронических инфекций у человека [1]. Гастроэнтерологи по всему миру озабочены вопросами онкопревенции, так как данный возбудитель – доказанный канцероген первого порядка [2].

H.pylori была выделена в 1983 году B.Marshal и J.Warren, а позднее была доказана роль этой бактерии, в том числе и в развитии язвенной болезни. Доказано как прямое повреждающее действие H.pylori на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) за счет выработки комплекса ферментов (уреаза, протеазы, фосфолипазы) и цитотоксинов (VacA, CagA), так и опосредованное повреждение слизистой оболочки за счет высвобождения интерлейкинов, лизосомальных энзимов, фактора некроза опухоли с развитием воспалительных процессов. Развитие в процессе персистирования в слизистой и подслизистой оболочках желудка и ДПК H.pylori приводит к формированию хронического гастрита и дуоденита с повышением продукции гастрина, усиливающего секрецию соляной кислоты. В то же время избыточное закисление ДПК соляной кислотой при относительном дефиците панкреатических бикарбонатов, приводит к поддержанию воспалительного процесса в ДПК (прежде всего в луковице), появлению участков метаплазии слизистой оболочки ДПК с замещением кишечного эпителия на

желудочный, который в свою очередь заселяется H. pylori. В дальнейшем при персистировании H. pylori именно на участках с метаплазией эпителия желудочного типа формируются язвенные дефекты. По аналитическим данным, у детей до 18 лет обсеменённость слизистой оболочки антрального отдела желудка H. pylori при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯБДК) (при наличии язвы) отмечается у 33–100% (медиана 92%), при ЯБЖ – у 11–75% (медиана 25%), а связь обсеменённости H. pylori с рецидивом язвенного процесса – от 0 до 81% случаев (медиана 22%) [3]. По данным зарубежных авторов, риск развития ЯБДК или ЯБЖ у инфицированных H. pylori в течение жизни варьирует от 3% в США до 25% в Японии [6].

В связи с этим остаются актуальными вопросы эпидемиологии, ранней диагностике и эрадикации H. pylori в детском возрасте с целью предотвращения персистенции данного патогена среди взрослого населения [7]. Не теряют своей значимости дальнейшие исследования роли H. pylori в формировании морфологических изменений в слизистой оболочке желудка [7].

Цель исследования:

1. Определение возрастно-половой структуры пораженности и выявление частоты поражения различных отделов слизистой оболочки желудка в динамике за 8 лет (2013–2021 гг.) при хеликобактерной инфекции у детей.

2. Анализ и оценка данных морфологических заключений гастробиопсий в динамике за 2013–2021 годы для определения взаимосвязи между структурными изменениями различных отделов слизистой оболочки желудка у детей и H. pylori-инфекцией.

Задачи:

1. Проанализировать в динамике за 2013–2021 годы результаты морфологических заключений гастробиопсий.

2. Выделить биопсии слизистой оболочки желудка, в которых морфологически верифицировано наличие H.pylori.

3. Выделить биопсии слизистой оболочки желудка, в которых выявлены морфологические изменения.

4. Проанализировать и оценить динамику морфологических заключений гастробиопсий за 2013–2021 годы.

5. Установить наличие взаимосвязи между морфологическими изменениями слизистой оболочки желудка с хеликобактерной инфекцией в детском возрасте.

Материалы и методы исследованяи. Материалом для данного исследования послужили базы данных морфологических заключений гастробиопсий пациентов в возрасте до 18 лет за 2013–2021 годы, предоставленные отделением детской патологии УЗ «ГКПБ» г. Минска. Рандомизированным способом было отобрано по 100 заключений из каждого года. Общее количество обработанных заключений биопсий слизистой оболочки желудка составило 900. При анализе учитывалось наличие воспалительных, атрофических и метаплазийных изменений, а также присутствие в биоптатах H. pylori. Обработка результатов проводилась с использованием статистического метода оценки рисков, использовались методики интенсивных и экстенсивных статистических показателей.

Результаты исследованяи и их обсуждение. Анализ гастробиопсий показал, что число пациентов мужского пола было 421 (46,8%), пациентов женского пола – 479 (53,2%).

Среди всех инфицированных (179 человек) доля лиц мужского пола составила 49,16% (88 человек), женского – 50,84% (91 человек) (для нивелирования статистической разницы первоначальной выборки было отобрано рандомизированным способом по 400 гастробиопсий пациентов каждого пола за период с 2013 по 2021 гг.). Данные результаты представлены на рисунке 1.

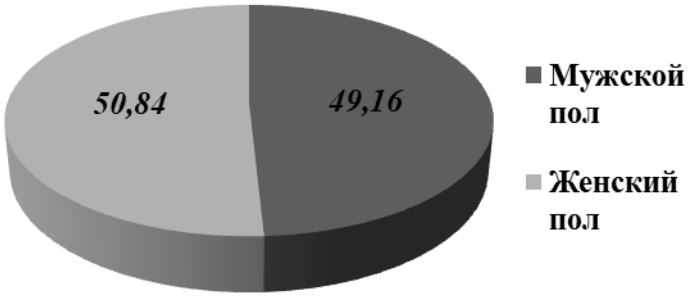


Рисунок 1 – Распределение пораженности H. pylori по полу (%) по данным морфологических заключений гастробиопсий в динамике за 2013–2021 гг.

H. pylori среди лиц женского и мужского пола встречается приблизительно с одинаковой частотой.

Частота выявления H. pylori среди всех гастробиопсий в 2013 году составила 20%, в 2014 – 29%, в 2015 – 17%, в 2016 – 23%, в 2017 – 22%, в 2018 – 24%, в 2019 – 27%, в 2020 – 16%, в 2021 – 11%. Данную динамику наглядно показывает рисунок 2.

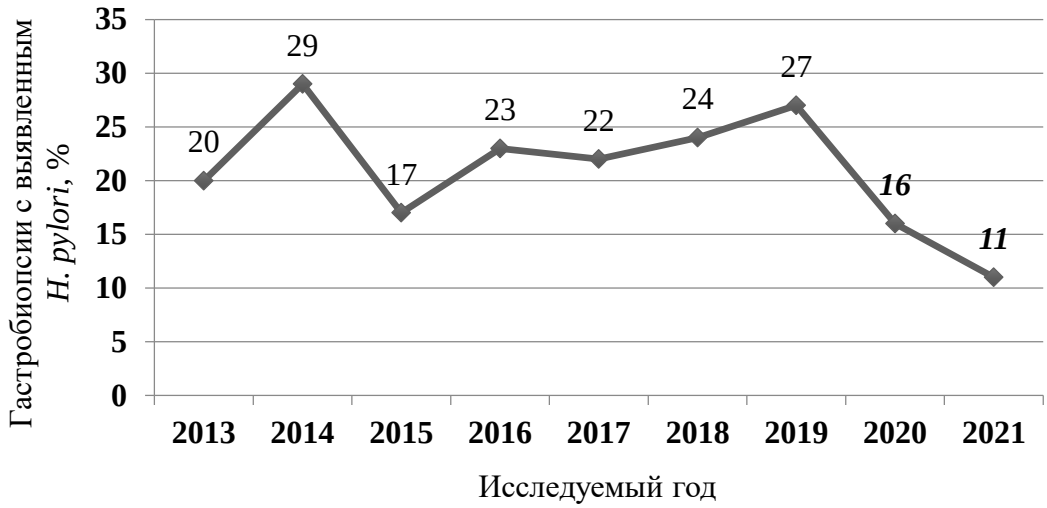


Рисунок 2 – Частота выявления морфологически верифицированных гастробиопсий с H. pylori за период с 2013 по 2021 годы

С 2019 года отмечается снижение инфицированности детей инфекцией H. pylori по данным изученных гастробиопсий.

Среди общего числа инфицированных каждого года доля лиц (в круглых скобках представлено абсолютное число лиц) в возрасте до 5 лет в 2013–2021 гг. составила 0%; в возрасте от 6 до 10 лет в 2013 году – 15% (3), в 2014 – 3,45% (1), в 2015 – 0%, в 2016 – 17,4% (4), в 2017 – 4,54% (1), в 2018 – 4,17% (1), в 2019 – 18,52% (5), в 2020 – 18,75%

(3), в 2021 – 18,18% (2); в возрасте от 11 до 15 лет в 2013 году – 50% (10), в 2014 – 37,93% (11), в 2015 – 52,94% (9), в 2016 – 30,43% (7), в 2017 – 54,55% (12), в 2018 – 41,67% (10), в 2019 – 29,63% (8), в 2020 – 37,5% (6), в 2021 – 36,36% (4); в возрасте от 16 до 18 лет в 2013 году – 35% (7), в 2014 – 58,62% (17), в 2015 – 47,06% (8), в 2016 – 52,17% (12), в 2017 – 40,91% (9), в 2018 – 54,16% (13), в 2019 – 51,85% (14), в 2020 – 43,75% (7), в 2021 – 45,46% (5). Данные значения более детально иллюстрирует рисунок 3.

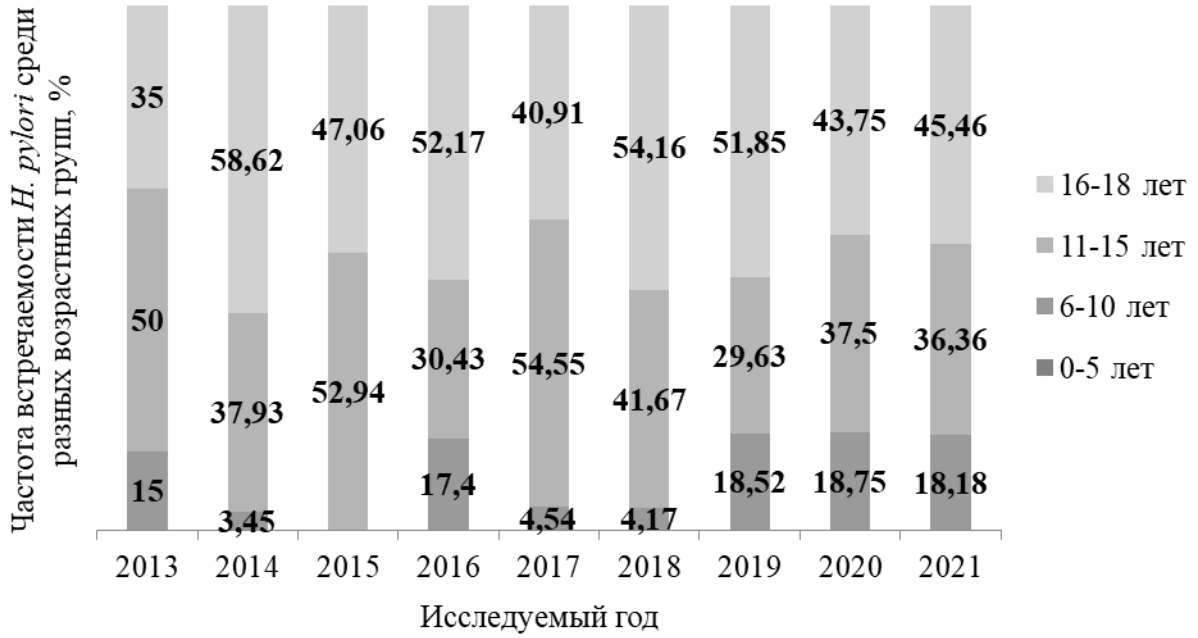


Рисунок 3 – Динамика встречаемости H. pylori среди разных возрастных групп детей по данным морфологических заключений гастробиопсий за 2013–2021 гг.

Выявлено, что в возрасте до 5 лет H. pylori не был обнаружен, а по данным литературы, более 2/3 детей развивающихся стран инфицируются до 2 летнего возраста и распространенность инфекции достигает 80–100%, при этом наиболее важными факторами распространения являются плохие социально-экономические условия и плохое гигиеническое состояние [4, 5]. Поэтому улучшение качества жизни и совершенствование гигиенических мероприятиях остается в приоритете борьбы с данным патогеном. Однако в возрасте от 16 до 18 лет зафиксировано наибольшее число случаев поражения этой инфекцией, несколько реже – от 11 до 19 лет, что увеличивает риск развития хронической патологии в желудке и ДПК, учитывая психологические особенности данного возраста (отказ от лечения и др.).

Изучение анатомической структуры поражения выявило, что частота инфицированности фундального, антрального, обоих отделов в 2013 году составила соответственно 10%, 55%, 35%; в 2014 – 10,3%, 17,3%, 72,4%; в 2015 – 0%, 76,5%, 23,5%; в 2016 – 4,3%, 69,6%, 26,1%; в 2017 – 0%, 77,3%, 22,7%; в 2018 – 4,2%, 41,6%, 54,2%; в 2019 – 7,4%, 63%, 29,6%; в 2020 – 0%, 56,2%, 43,8%; в 2021 – 9,1%, 18,2%, 72,7%. Данные результаты более наглядно представлены на рисунке 4.

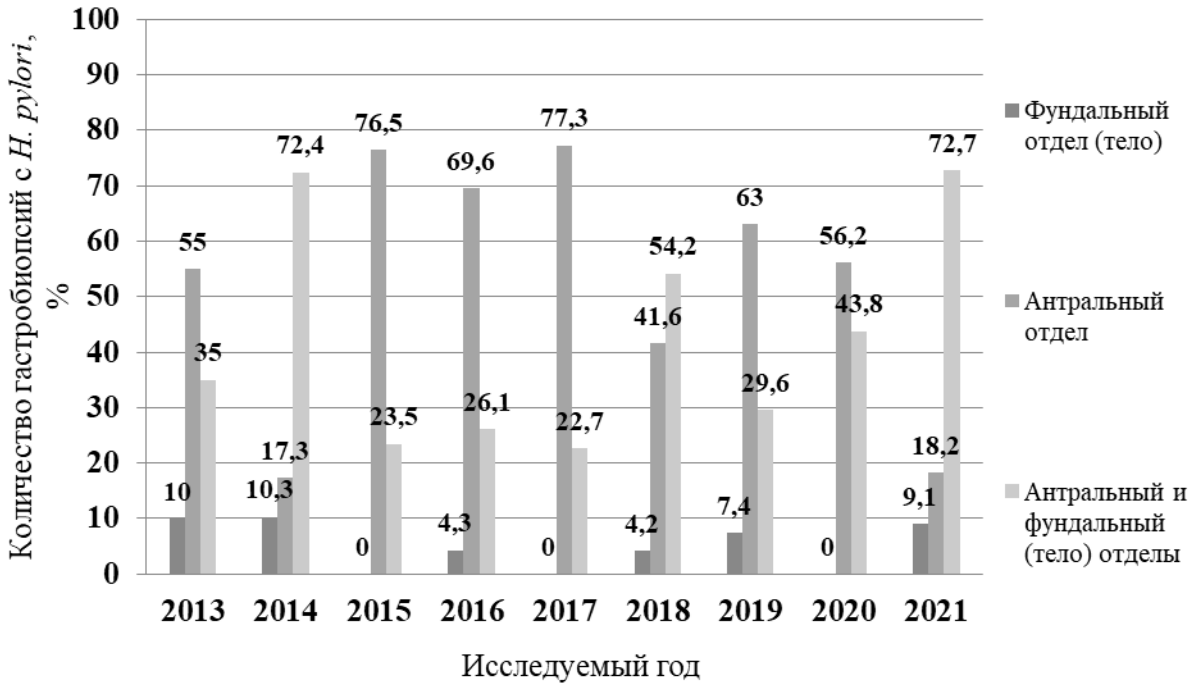


Рисунок 4 – Структура поражения H. pylori разных отделов слизистой оболочки желудка по данным морфологических заключений гастробиопсий за 2013–2021 гг.

Выявлено по биопсиям, что в антральном отделе наиболее часто встречается H. Pylori, но в 2021г. отмечается рост инфицированности им в 2х отделах (антральном и фундальном) в сравнении с другими годами (2015–2020 гг.).

Анализ общей структуры поражения H. pylori показал, что в антральном отделе патоген обнаружен в 52,9%, незначительно меньше в антральном и фундальном – 41,8%, а в фундальном только в 5,9%, что иллюстрирует рисунок 5.

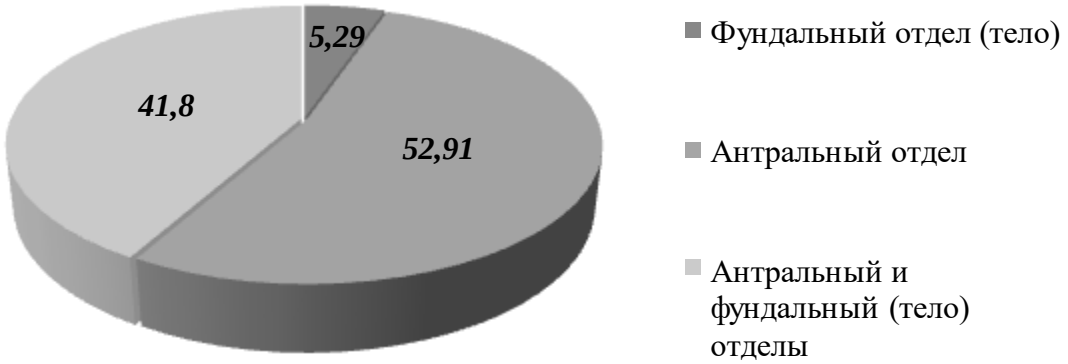


Рисунок 5 – Общая структура поражения H. pylori слизистой оболочки желудка (%) по данным морфологических заключений гастробиопсий за 2013–2021 гг.

Для установления наличия взаимосвязи между мофологическими изменениями слизистой оболочки желудка с хеликобактерной инфекцией в детском возрасте были выделены следующие группы для статистического исследования: группа «а» – лица с подтверждённым H. pylori, имеющие морфологические изменения в слизистой различных отделов (фундальном и/или антральном) желудка (189 человек).

Группа «b» – лица с подтверждённым H. pylori, не имеющие морфологических изменений (0 человек). Группа «c» – лица, имеющие морфологические изменения в слизистой оболочке желудка, но без подтверждённого H. pylori (275 человек). Группа «d» – лица, не имеющие морфологических изменений и без подтверждённого H. pylori (436 человек).

Таблица 1 – Распределение по группам морфологических заключений гастробиопсий за 2013–2021 гг.

Год	H. pylori	Морфологические изменения в слизистой оболочке желудка	
		Имеются	Отсутствуют
2013	Есть	20	–
	Нет	32	48
2014	Есть	29	–
	Нет	32	39
2015	Есть	17	–
	Нет	42	41
2016	Есть	23	–
	Нет	32	45
2017	Есть	22	–
	Нет	29	49
2018	Есть	24	–
	Нет	28	48
2019	Есть	27	–
	Нет	26	47
2020	Есть	16	–
	Нет	28	56
2021	Есть	11	–
	Нет	26	63

Таблица 2 – Распределение заключений гастробиопсий по группам для статистических расчётов

	Морфологические изменения +	Морфологические изменения –	Всего
H. pylori +	189 – a	0 – b	189
H. pylori –	275 – c	436 – d	711
Итого	464	436	900

Расчёт инцидентности:

$RF^{+}=a/(a+b)\times1000=189/189\times1000=1000‰$

$RF^{--}=c/(c+d)\times1000=275/711\times1000=386,8‰$

Таким образом, инцидентность для основной группы (с H. pylori) RF^{+} составила 1000‰, для контрольной группы (без H. pylori) RF^{--} равно 386,8‰.

Расчёт относительного риска:

$RR=RF^{+}/RF^{--}=1000/386,8=2,6$

Относительный риск составил 2,6, что больше единицы, поэтому риск наличия морфологических изменений в слизистой оболочке желудка выше в 2,6 раза у лиц, находящихся под воздействием фактора. Следовательно, наличие H. pylori является фактором риска возникновения морфологических изменений в слизистой оболочке желудка.

Расчёт атрибутивного риска: $AR=RF^{+}–RF^{--}=1000‰–386,8‰=613,2‰$

Атрибутивный риск AR равен 613,2‰, что свидетельствует о том, что наличие морфологических изменений в слизистой оболочке желудка составляет 613,2 случая на 1000 населения при условии отсутствия воздействия других факторов риска (т. е. кроме H. pylori).

Расчёт этиологической доли: $EF=AR/RF^{+}\times100=613,2/1000\times100=61,32\%$ Этиологическая доля составляет 61,32%, значит, 61,32% случаев наличия морфологических изменений слизистой оболочки желудка обусловлено наличием H. pylori.

Выводы:

1. В результате проведённого анализа морфологических заключений гастробиопсий за 2013–2021 гг., было обнаружено, что с 2019 года отмечается снижение частоты выявления H. pylori.

2. Наиболее часто среди детей данный патоген встречается в возрасте от 16 до 18 лет, несколько реже – в возрасте от 11 до 15 лет. С 2019 года увеличился удельный вес возрастной группы от 6 до 10 лет среди всех инфицированных.

3. В антральном отделе H. pylori обнаружен в 52,91%, незначительно меньше (41,8%) – в антральном и фундальном (тело) отделах, а в 5,29% – только фундальном.

4. Лица мужского и женского пола поражаются приблизительно с одинаковой частотой (1:1,03 соответственно).

5. Полученные данные демонстрируют распределение H. pylori среди разных возрастных групп и могут быть использованны для целенаправленной профилактики данной инфекции.

6. В результате проведённых статистических расчётов было установлено, что хеликобактерная инфекция является достоверным фактором риска в развитии структурных изменений в слизистой оболочке антрального и/или фундального отделов желудка у детей.

7. Учитывая морфологические изменния, вызванные H. pylori, своевременная эрадикация является незаменимым звеном в эффективном лечении хронических гастритов, которые представляют собой один из этапов желудочного канцерогенеза.

Литература

1. Абатуров, А.Е. Герасименко, О.Н. Хеликобактерная инфекция у детей: особенности диагностики и лечения / А.Е. Абатуров, О.Н. Герасименко, Н.Ю. Леоненко // Здоровье ребенка. – 2011. – № 4. – С. 93–97.

2. Бельмер, С.В. Рекомендации по диагностике и лечению инфекции Helicobacter pylori: в поисках консенсуса для педиатров // Лечащий врач. – 2020. – №3 – с.58–62

3. Malfertheiner, P., Megraud, F., O′Morain, C.A. et al. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht V/Florence C

4. Macartur, C., Saunders, N., Feldman, W. Helicobacter pylori, gastroduodenal disease and recurrent abdominal pain in children // JAMA. – 1995. – Vol. 273. – P. 729–734.

5. Rothenbacher, D., Inceoglu, J., Bode, G. et al. Acquisition of Helicobacter pylori infection in a high-risk population occurs within the first 2 years of life // J Pediatr. – 2000. – 136: 744-9. 9onsensus Report. – 2017. – N66(1) . – P. 6–30.

6. Iwańczak, B., Francavailla, R. Helicobacter pylori Infection in Pediatrics // Helicobacter. – 2014. – 19 (s1).46–51. – doi: 10.1

7. Suerbaum, S., Michetti, P. Helicobacter pylori infection // N. Engl. J. Med. – 2002. – №347: 1175-86 111/hel.12158

8. Мельникова, И.Ю., Новикова, В.П. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки // Детская гастроэнтерология: практическое руководство / под ред. И.Ю. Мельникова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – С. 221–233.

9. Leal, Y.A., Flores, L.L., Fuentes Panana, E.M., Cedillo Rivera, R., Torres, J. 13Curea breath test for the diagnosis of Helicobacter pylori infection in children: a systematic review and metaanalysis // Helicobacter. – 2011. – №16. – P. 327–337

10. Abaturov, A.E. Gerasimenko, O. N. Helicobacter pylori infection in children: features of diagnosis and treatment / A. E. Abaturov, O. N. Gerasimenko, N. Y. Leonenko // Health of the child. – 2011. – No. 4. – P. 93–97.

11. Belmer, S.V. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Helicobacter pylori Infection // Seeking Consensus for Pediatricians Attending Physician. – 2020. – № 3. – P. 58–62.

12. Malfertheiner, P., Megraud, F., O′Morain, C.A. et al. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht V/Florence C

13. Macartur, C., Saunders, N., Feldman, W. Helicobacter pylori, gastroduodenal disease and recurrent abdominal pain in children // JAMA. – 1995. – Vol. 273. – P. 729–734.

14. Rothenbacher, D., Inceoglu, J., Bode, G. et al. Acquisition of Helicobacter pylori infection in a high-risk population occurs within the first 2 years of life // J Pediatr. – 2000. –136: 744-9. 9onsensus Report. – 2017. – N66(1) . – P. 6–30.

15. Iwańczak, B., Francavailla, R. Helicobacter pylori Infection in Pediatrics // Helicobacter. – 2014. – 19 (s1).46–51. – doi: 10.1.

16. Suerbaum, S., Michetti, P. Helicobacter pylori infection // N. Engl. J. Med. – 2002. – №347: 1175-86 111/hel.12158.

17. Melnikova, I.Yu., Novikova, V.P. Peptic ulcer of the stomach and duodenum. // Children's gastroenterology: a practical guide / ed. I.Yu. Melnikova. – M.: GEOTAR-Media, 2018. – P. 221–233.

18. Leal, Y.A., Flores, L.L., Fuentes Panana, E.M., Cedillo Rivera, R., Torres, J. 13Curea breath test for the diagnosis of Helicobacter pylori infection in children: a systematic review and metaanalysis // Helicobacter. – 2011. – №16. – P. 327–337.

CHILDREN'S AGE-SEXUAL CHARACTERISTICS AND ANALYSIS OF MORPHOLOGICAL CHANGES MUCOUS MEMBRANE OF THE STOMACH AND THEIR CORRELATION WITH HELICOBACTER INFECTION IN CHILDHOOD IN DYNAMICS FROM 2013–2021

Mirutko D[1]., Yakimovich N[1]., Sakharov I.[2]

[1] Belarusian State Medical University,
[2] Minsk city clinical pathoanatomical bureau,
Minsk, Belarus

The article presents data from our own research about children's age-sexual characteristics Helicobacter pylori infections and lesion frequency Helicobacter pylori of different parts mucous membrane of the stomach according to the results of gastric tissue biopsy in dynamics from 2013 to 2021. The article presents data from our own research about morphological changes mucous membrane of the stomach and their correlation with Helicobacter pylori infection in childhood according to the results of gastric tissue biopsy from 2013 to 2021.

Keywords: Helicobacter pylori, children, age-sexual characteristics, morphological changes.

Поступила 05.10.2022

УДК 616.712-007.24-07-053.2

КОМПЛЕКСНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ И АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ВОРОНКООБРАЗНОЙ ДЕФОРМАЦИИ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ У ДЕТЕЙ

Моторенко Н.В.[1], Титова Н.Д.[2]

[1] Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»,
г. Гомель, Республика Беларусь;
[2] Государственное учреждение образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. В статье рассмотрены общие сведения о воронкообразной деформации грудной клетки у детей, особенности этиопатогенеза, клиники, влияния деформации на органы грудной клетки. Литературный обзор обобщает и систематизирует данные по диагностике и комплексному обследованию пациентов с воронкообразной грудной клеткой для своевременного выявления и оценки степени нарушений со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Комплексное обследование детей с врожденной деформацией грудной клетки является важнейшим этапом формирования показаний к торакопластике.

Ключевые слова: воронкообразная грудная клетка, дети, обследование, специалисты.

Введение. В настоящее время существует большая группа врождённых аномалий развития грудино-рёберного комплекса. 90% врождённых деформаций грудной клетки составляют воронкообразные (ВДГК), 8% – килевидные (КДГК), оставшиеся 2% занимают: синдром Поланда, врождённая расщелина грудины и изолированные деформации рёбер [1].

ВДГК – характеризуется западением грудины и передних отделов рёбер, уменьшением объёма грудной клетки, смещением и аномалиями развития сердца, сосудистого пучка и лёгких.

ВДГК встречается у 0,1%–2,4% населения, у мальчиков в 5 раз чаще, чем у девочек [2, 3]. Ведущая роль в формировании воронкообразной деформации грудной клетки принадлежит диспластическому процессу, об этом свидетельствует повышенная экскреция оксипролина – продукта распада коллагена. Основной причиной формирования деформации является быстрый рост грудино-рёберных хрящей, опережающий рост рёбер, в результате чего происходит вворачивание грудины внутрь грудной клетки. В 65% случаев имеется наследственная предрасположенность, причём роль наследственного фактора подтверждается не только наличием данной патологии у других членов семьи, но и сочетанием сопутствующих диспластических признаков: арахнодактилия, пролапс митрального клапана, дисплазия ушных раковин, гиперэластичность кожи [4]. У пациентов с ВДГК уменьшается расстояние от грудины до позвоночника, грудная клетка уплощается, рёбра принимают наклонное или косое положение, меняется расположение грудных мышц и диафрагмы. Уменьшение объёма грудной клетки приводит к гипертензии в малом круге кровообращения, хронической

гипоксии, функциональным нарушениям со стороны органов грудной полости. Изменение точек прикрепления мышц, участвующих в акте дыхания, вызывает снижение эластичности, потерю их тонуса и дегенеративное перерождение, что в свою очередь приводит к снижению эластичности грудной клетки, уменьшению её экскурсии. В результате неполного расправления лёгких увеличивается «анатомическое мёртвое пространство», снижается альвеолярная вентиляция. С целью компенсации этих нарушений усиливается перфузия лёгких, что ведёт к гипертрофии правого желудочка сердца [5].

В младенческом возрасте ВДГК может проявляться в виде парадоксального дыхания, обусловленного недоразвитием грудинной ножки диафрагмы, с западением грудины и рёбер на вдохе. Наибольшей выраженности ВДГК достигает у детей школьного возраста. Такие дети жалуются на постоянную усталость, головные боли, головокружение, повышенное потоотделение, перебои в сердце, одышку при незначительной физической нагрузке [6].

В стадии компенсации ВДГК проявляется только как косметический дефект, отсутствуют нарушения со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем. В стадии субкомпенсации прогрессируют выраженные функциональные нарушения органов грудной клетки (снижается переносимость физической нагрузки, появляются боли в области сердца, сердцебиение, учащаются респираторные заболевания). В стадии декомпенсации функциональные нарушения дыхательной и сердечно-сосудистой систем значительно выражены. Ребёнок плохо переносит физические нагрузки, страдает от нарушений сердечного ритма, болей в груди, головных болей, головокружений, частых респираторных заболеваний с длительным кашлем. С ростом детей эти проявления увеличиваются и длительность компенсаторного периода находится в прямой взаимосвязи со степенью хронической гипоксии, которая присутствует у всех пациентов [6, 7]. Помимо этого, у подростков, учитывая выраженный косметический дефект, формируется ряд комплексов и психологических проблем.

В настоящее время существуют функциональные (проявляются в патологических изменениях со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем), ортопедические (вызванные прогрессирующими нарушениями осанки и искривлением позвоночника) и косметические (связанные с наличием дефекта и обусловленные психологическим дискомфортом) показания к оперативному лечению ВДГК.

Цель исследованяи: Систематизировать и проанализировать методы обследования и тактику ведения пациентов с ВДГК.

Материалы и методы исследованяи. Изучены и проанализированы оригинальные публикации и обзоры литературы, содержащие информацию об этиопатогенезе, клинике, анатомии и диагностике воронкообразной деформации грудной клетки у детей.

Результаты исследованяи и их обсуждение. В большинстве случаев для постановки диагноза ВДГК достаточно осмотра пациента квалифицированным специалистом. Но для выявления функциональных нарушений органов грудной клетки, оценки компенсаторных возможностей организма и его общего состояния, выявления осложнений со стороны жизненно важных органов (сердца и лёгких), анализа прогрессирования патологии необходимо обследование и консультация врачей специалистов.

В диагностике ВДГК на сегодняшний день используются инструментальные и лабораторные методы исследования. Большое значение имеет объективный осмотр, антропометрические данные, сбор жалоб, анамнеза.

Диагностический алгоритм обследования включает:

– сбор жалоб, анамнеза;

– клинический осмотр с антропометрическими исследованиями;

– инструментальные методы (рентгенологическое исследование в прямой и боковой проекциях и мультиспиральная компьютерная томография, электрокардиография, эхокардиография, холтеровское мониторирование, исследование функции внешнего дыхания в покое и с физической нагрузкой);

– лабораторные методы (клинический анализ крови, кислотно-основное состояние крови, определение уровня витамина D);

– консультации смежных специалистов (кардиолога, пульмонолога, реабилитолога, психолога, педиатра–генетика).

Наиболее часто пациенты с ВДГК предъявляют жалобы на слабость, быструю утомляемость, одышку (при подъёме на 2–3 этаж), боли в сердце, частые респираторные заболевания (более четырёх раз в год), чувство «сердцебиения», выраженный косметический дефект грудной клетки. Большинство родителей отмечают ВДГК с раннего возраста, однако прогрессирование деформации происходит в периоды максимального роста ребёнка – в 6–8 лет и в 11–13 лет.

Физикальное обследование включает осмотр и пальпацию грудной клетки, измерение параметров грудной клетки (высоты, окружности, ширины межрёберных промежутков). При осмотре пациента деформация грудной клетки, как правило, начинается от места соединения рукоятки с телом грудины с наибольшей выраженностью на уровне соединения с мечевидным отростком и распространяется на III-VIII рёбра, включая обе рёберные дуги. Определяется уплощённая грудная клетка с приподнятыми краями рёбер, опущенные надплечья, выпяченный живот, грудной кифоз, боковые искривления позвоночника. При глубоком вдохе заметен «парадокс вдоха». Пациенты с ВДГК, как правило, имеют астеническое телосложение, пониженную массу тела, бледные кожные покровы. Нередко при осмотре детей с деформацией грудной клетки выявляются различные дизэмбриогенетические стигмы: гипермобильность суставов, нистагм, готическое небо.

Одним из важных инструментальных методов исследования, но менее актуальным в последнее десятилетие в диагностике ВДГК является рентгенологическое исследование органов грудной клетки в прямой и боковой проекциях. В прямой проекции можно определить патологию со стороны рёбер, грудины и легочной ткани. Боковая проекция, до появления и широкого внедрения мультиспиральной компьютерной томографии, широко использовалась для определения степени деформации грудины с помощью индекса Гижицкой, который равен отношению наименьшего расстояния между грудиной и позвоночником к наибольшему [6]. Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1 − Классификация деформации грудной клетки по индексу Гижицкой

Степень деформации	Индекс Гижицкой	Глубина воронки	Смещение сердца	Работа внутренних органов
Первая степень	0,7–0,9	до 2 см	не наблюдается	Как правило, полностью компенсирована, нарушения не выявляются.
Вторая степень	0,5–0,7	2–4 см	не более 2–3 см	В лабораторных условиях и при исследованиях могут выявляться отдельные слабо выраженные нарушения работы сердца и легких. Но возможна также и полная компенсация их работы.
Третья степень	0–0,5	более 4 см	более 3 см	Имеются выраженные нарушения работы сердца, легких, проблемы с гемодинамикой, симптомы поражения органов грудной клетки.

Однако необходимо учитывать, что рентгенологический метод не предоставляет детальную информацию по имеющимся изменениям в хрящевых отделах аномально-изменённых рёбер и грудины, что делает этот метод исследования малоинформативным при выборе способа оперативного лечения.

В последнее время широкое распространение получила мультиспиральная компьютерная томография грудной клетки и органов грудной полости как диагностический метод, дающий чёткое и ясное представление о плоскости изменений грудины и рёбер, о степени тяжести дефекта. Также компьютерная томография позволяет оценить деформацию рёбер, грудины и хрящей, показывает степень компрессии и смещения сердца и лёгких, наличие ателектазов и винтообразную деформацию грудины, даёт информацию о нарушении пневматизации легочной паренхимы. Для определения степени тяжести деформации и показаний к оперативному лечению используют индекс Халлера, рассчитываемый как соотношение поперечного к переднезаднему размеру грудной клетки [8]. В норме индекс Халлера равен 2,5. При показателях 3,25 и более показано оперативное лечение. В таблице 2 представлена классификация степени деформации воронкообразной грудной клетки на основе индекса Халлера.

Таблица 2 − Степени воронкообразной деформации грудной клетки на основе индекса Халлера

Степень	Индекс Халлера (см)
I	3,0–3,9
II	4,0–4,9
III	5,0–5,9
IV	≥6,0

Исходя из данных компьютерной томографии, H.J. Park и соавт. предложили с целью диагностики и успешной хирургической коррекции ВДГК обработку 3D − снимков пациентов, имеющих деформацию грудины с расчётом индексов депрессии DI,

асимметрии AI, эксцентричности EI и несбалансированности UI. В анатомической классификации по Park выделяют группы пациентов с симметричной (I тип) и асимметричной (II тип) деформацией. Симметричный тип разделяется на классическую, или локализованную, подгруппу (тип IA) и плоский вариант (тип IB). Асимметричная деформация делится на эксцентричный (IIA), несбалансированный (IIB) и комбинированный (IIC) типы. Асимметричная эксцентричная группа имеет локализованный тип (IIA1), плоский (IIA2) и тип «Grand Canyon» (IIA3) [9]. С учётом формы и степени деформации появляется возможность моделирования положения корригирующей пластины с целью достижения наилучшего косметического и физиологического результата.

Важными инструментальными методами диагностики являются:

1. Электрокардиография в 12 стандартных отведениях с целью оценки состояния проводимости, наличия метаболических изменений в миокарде.

2. Эхокардиография по стандартной методике в B- и M-режимах и доплерография магистральных сосудов для выявления тяжести кардиальной депрессии (сдавление камер сердца, наличие легочной гипертензии, дилатации камер сердца) и признаков соединительнотканной дисплазии. Чаще всего у таких пациентов диагностируются малые аномалии развития сердца (пролапс митрального клапана I и II степени с регургитацией крови в полость предсердия и без регургитации, открытое овальное окно, дополнительные хорды в полости желудочков) [10].

3. Холтеровское мониторирование (ХМ) для выявления нарушений ритма сердца, в том числе и бессимптомных, показывающих суточные колебания сердечной деятельности. Кроме этого, ХМ позволяет оценить работу сердца не только в покое, но и при физической нагрузке, в ночное время, зафиксировать преходящие нарушения ритма и проводимости, отследить реакцию сердца на различные виды повседневной деятельности ребёнка, влияние эмоциональной или физической нагрузки на работу сердечно-сосудистой системы.

4. Исследование функции внешнего дыхания, которая оценивается с помощью спирографического метода на компьютерном спирографе с графической фиксацией и записью кривой поток-объёма при выполнении маневра форсированного выдоха и регистрацией показателей. Определяются следующие функциональные параметры: ЖЕЛ, % – жизненная ёмкость лёгких, ФЖЕЛ, % – объём форсированной жизненной ёмкости лёгких, ОФВ1, % – объём форсированного выдоха за 1 секунду, индекс Тиффно, % – отношение объёма форсированного выдоха за 1 секунду к жизненной ёмкости лёгких, выраженное в процентах. Для оценки толерантности к физической нагрузке проводят тест с физической нагрузкой, так как во время физической активности увеличивается потребление кислорода тканями и клетками, что приводит к более активной работе дыхательной системы. Для пациентов с ВДГК характерно нарушение функции внешнего дыхания по рестриктивному типу при I–II степени деформации грудной клетки и присоединение обструктивного механизма вентиляционной недостаточности при III степени деформации, что ведёт к хроническому гипоксическому состоянию тканей [10].

Оценка лабораторных данных:

1. Клинический анализ крови – оценивают показатели «красной» крови (эритроциты, гемоглобин, гематокрит) отражающие транспорт кислорода и активацию компенсаторных функций организма на фоне хронической гипоксии.

2. Кислотно-основное состояние крови (парциальное давление кислорода, углекислого газа, сатурация, уровень лактата) – для оценки тканевой (клеточной) гипоксии, а также определения компенсации или декомпенсации кардиореспираторной системы.

3. Определение уровня витамина D – так как обеспеченность витамином D является необходимым условием для нормального развития и минерализации скелета, а его дефицит ведёт не только к остеопорозу, но и к локальному снижению иммунитета, что проявляется ухудшением репаративных процессов. Кроме того, витамин D оказывает противовоспалительный эффект через ингибирование провоспалительных цитокинов, что очень важно в плане послеоперационных осложнений [11].

Учитывая данные инструментальных и лабораторных методов исследования, при наличии вторичных изменений со стороны сердечно-сосудистой и легочной систем пациенты консультируются пульмонологом, кардиологом для коррекции выявленных нарушений и определения тактики хирургического лечения совместно с ортопедом. Кроме этого, важна роль генетика для верификации различных генетических синдромов.

Одним из важных аспектов обследования у пациентов с ВДГК является психологическое консультирование, так как большинство детей с деформацией грудной клетки испытывают глубокие комплексы от косметического дефекта, застенчивость и отчуждённость в отношениях со сверстниками, апатию и неуверенность в себе, что не позволяет им вести полноценную социальную жизнь.

Заключение. Данная патология является проблемой не только детской ортопедии, но и проблемой пульмонологов, кардиологов, психологов, реабилитологов и генетиков. Учитывая не только косметический дефект, но и кардиореспираторные изменения, усугубляющиеся с увеличением степени деформации грудной клетки, необходимо проводить максимальное комплексное обследование пациентов с ВДГК, с проведением всех методов диагностики (лабораторных, инструментальных) и привлечением узких специалистов для определения показаний и сроков проведения реконструктивной торакопластики с учётом сохранности компенсаторных возможностей организма, учитывая функциональные нарушения со стороны лёгких и сердца, что, в конечном итоге, приведёт к наилучшему косметическому и физиологическому результату.

Литература

1. Fokin, A.A. Anatomical, histologic, and genetic characteristics of congenital chest wall deformities / A.A. Fokin // Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg. − 2009. − Vol. 21, № 1. − P. 44–57.

2. Абдурахманов, А.Ж. Врождённые деформации грудной клетки / А.Ж. Абдурахманов, К.Б. Тажин, Т.С. Анашев // Травматология и ортопедия. – 2010. − № 1. – С. 3−7.

3. Комолкин, И.А. Роль наследственности в происхождении врождённых деформаций грудной клетки. / И.А. Комолкин, А.П. Афанасьев, Д.В. Щеголев // Гений ортопедии. – 2012. − № 2. – С. 152–156.

4. Colombani, P.M. Preoperative assessment of chest wall deformities / P.M. Colombani // Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg. − 2009.− Vol. 21.− P. 58–63.

5. Kelly, R.E. Pectus excavatum: historical background, clinical picture, preoperative evalution and criteria for operation / R.E. Kelly // Semin. Pediatr. Surg. – 2008. − № 17. – P. 182–193.

6. Park, S.Y. Case of right ventricular dysfunction caused by pectus excavatum / S.Y. Park // J. Cardiovasc. Ultrasound. − 2010. − Vol. 18. − P. 62−65.

7. Карабеков, А.А. Современный взгляд на изменения в организме при воронкообразной грудной клетке / А.А. Карабеков // Травматология и ортопедия. – 2003. − № 2. – С. 78−81.

8. Robbiss, L.P. Pectus excavatum / L.P. Robbiss // Radiology case reports. – 2011.− Vol. 6 (1). – P. 460.

9. Park, H.J. Extreme eccentric canal type excavatum: morphological study and repair techniques / H.J. Park, I.S. Lee, K.T. Kim // Europ. J. Cardio-thor. Surg. − 2008. − V. 34. − P. 150−154.

10. Моторенко, Н.В. Воронкообразная деформация грудной клетки у детей / Н.В. Моторенко, А.В. Винник // Проблемы здоровья и экологии. – 2022. – № 19 (1). – С. 47−54.

11. Почкайло, А.С. Дефицит витамина D в педиатрической практике: современные подходы к медицинской профилактике, диагностике, лечению: учеб.-метод. пособие / А.С. Почкайло, И.А. Ненартович, А.А. Галашевская. – Минск: Профессиональные издания, 2021. – С. 10–11.

COMPREHENSIVE EXAMINATION AND DIAGNOSTIC ALGORITHM FOR PECTUS EXCAVATUM IN CHILDREN

Motorenko N.V.[1], Titova N.D.[2]

[1] Gomel State Medical University, Gomel, Belarus,
[2] State Educational Institution
«The Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education»,
Minsk, Belarus

The article discusses general information about pectus excavatum in children, features of etiopathogenesis, clinical presentation, and the impact of deformity on the organs of the chest. The literature review summarizes and systematizes data on the diagnosis and comprehensive examination of patients with pectus excavatum for the timely detection and assessment of the degree of disorders in the cardiovascular and respiratory systems. A comprehensive examination of children with pectus excavatum is the most important stage in the formation of indications for thoracoplasty.

Key words: pectus excavatum, children, examination, specialists.

Поступила 09.09.2022

УДК 616-233/.24-007.17-08:616.155.011

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ МЕЗЕНХЕМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ПРИ ЛЕЧЕНИИ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ

Никитченко Д.Ю, Девялтовская М.Г.

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

Резюме. Проведен анализ результатов клинических, клинико-лабораторных, инструментальных исследований недоношенных детей с диагнозом бронхолегочная дисплазия (БЛД) в возрасте 10–14 дней жизни и 38−40 недель постконцептуального возраста (ПКВ). В качестве основного диагноз внутриутробная инфекция был

выставлен у 100% детей с риском развития БЛД. На 28 сутки 100% младенцев были кислородозависимы. На 36 неделе постконцептуального возраста кислородозависимость наблюдалась у 17% детей. Признаки бронхолегочной дисплазии по данным рентгенографии визуализировались у 100% младенцев на 38−40 неделе ПКВ. Для повышения эффективности оказания медицинской помощи детям с БЛД рассматривается применение мезенхимальных стромальных стволовых клеток.

Ключевые слова: бронхолегочная дисплазия, недоношенные дети, мезенхимальные стромальные клетки.

Введение. За последние десятилетия выживаемость недоношенных детей значительно возросла. Несмотря на достижения в области интенсивной терапии новорожденных и увеличение выживаемости младенцев, рожденных глубоко недоношенными, заболеваемость БЛД растет [1, 2].

Недоношенность и низкая масса тела при рождении являются одними из самых важных факторов риска развития БЛД. Почти у 80% детей, рожденных в сроке 22–24 недели беременности, диагностируют БЛД, тогда как риск заболевания детей, родившихся после 30 недель беременности, резко снижается до 1%. Дети с БЛД в 95% имеют очень низкую массу тела при рождении [1, 3, 7].

Большинство классификаций БЛД основаны на клинических данных, в частности, на оценке потребности в дополнительном кислороде в течение не менее 28 дней жизни младенцев, рожденных до 32 недель беременности, или в 36 недель ПКВ [4].

БЛД является результатом повреждения легких, характеризуется уменьшением количества альвеол, аномальной морфологией, неравномерным распределением вентиляции и аномальным развитием легочной сосудистой системы. Недоношенные дети с БЛД впоследствии имеют высокий риск бронхиальной астмы, инфекций нижних дыхательных путей, сердечно-сосудистых и неврологических патологий, что значительно влияет на качество их жизни. В настоящее время для лечения и профилактики БЛД используются глюкокортикоиды, кофеин, витамин А, бронхолитики и кислородотерапия. Лечение БЛД должно быть направлено не только на устранение повреждения легких, но и на стимулирование роста и развития клеток легочной ткани. Терапия стволовыми клетками, особенно с использованием мезенхимальных стромальных клеток (МСК), обладает выраженным терапевтическим эффектом при БЛД [5, 6, 7].

МСК секретируют различные паракринные факторы, которые выполняют множество функций, в том числе оказывают противовоспалительное, антиоксидантное, антифибротическое действие, усиливая регенерацию поврежденных клеток и тканей [6, 7, 8]. Потенциально возможна и показана в экспериментах трансдифференцировка МСК в альвеолоциты [9].

В настоящее время проводится несколько клинических испытаний безопасности и эффективности использования МСК у пациентов с БЛД. Лечение хорошо переносилось и не сопровождалось серьезными побочными эффектами. Последующие исследования подтвердили отсутствие каких-либо долгосрочных побочных эффектов у детей, получивших МСК. Защитные эффекты МСК зависели от типа клеток, наиболее продуктивными являлись МСК, полученные из пуповинной крови, по сравнению с МСК, полученными из жировой ткани или костного мозга взрослых. Раннее введение и применение большего количества МСК показали наилучшую терапевтическую эффективность [7, 8]

Использование аутологичных МСК является перспективным и безопасным методом медицинской профилактики развития БЛД у недоношенных детей. В настоящее время проводятся клинические исследования для определения показаний, схемы введения и оценки долгосрочных результатов лечения аутологичными МСК.

Цель исследования: разработать стратегию использования аутологичных мезенхимальных стромальных клеток пуповины с целью лечения БЛД и медицинской профилактики тяжелой БЛД.

Материалы и методы исследования. Обследованы 30 недоношенных новорожденных детей, получивших лечение в педиатрических отделениях РНПЦ «Мать и дитя». Проведен анализ данных лабораторных и инструментальных исследований, выполненных согласно отраслевым стандартам.

Для выполнения поставленных задач использованы следующие методы исследования: клинический (медицинский осмотр, оценка физического и нервно-психического развития), лабораторные методы: общий анализ крови, биохимический анализ крови, анализ кислотно-основного состояния артериальной крови; статистические методы.

Полученные результаты обработаны с применением пакета прикладной программы «Statistica 8.0» (Лицензия № STA 862D175437Q). Описательная статистика качественных признаков представлена абсолютными и относительными частотами. Описание распределений качественных признаков представлено в виде процентов и абсолютных частот (%, абс.).

Результаты исследования и обсуждение. Проведен анализ результатов клинического, клинико-лабораторного, инструментального исследования недоношенных детей с диагнозом бронхолегочная дисплазия в возрасте 10−14 дней жизни и 38−40 недель ПКВ (постконцептуальный возраст); анализ осложнений беременности и родов, экстрагенитальной патологии у матерей недоношенных детей с риском развития БЛД.

Средний возраст в группе матерей недоношенных детей с риском развития БЛД составил 31±6,65 год. 40% рожениц имели высшее образование. 87% родов приходилось на экстренное кесарево сечение, 10% – на плановое кесарево сечение, 3% − роды через естественные родовые пути.

Среди осложнений беременности у матерей чаще наблюдались следующие состояния: угроза прерывания беременности (53%), маловодие (29%), хориоамнионит (27%), хроническая фетоплацентарная недостаточность (ХФПН) (27%), истмикоцервикальная недостаточность (23%), нарушение маточно-плацентарного кровотока (15%), преждевременный разрыв плодных оболочек (15%), анемия беременных (17%), кольпит (13%), внутриутробная гипоксия (7%). Во время беременности 20% матерей болели инфекцией COVID-19, 27% – ОРИ.

Генитальная и соматическая патология отмечена у большей части женщин. Наиболее часто наблюдались инфекционные заболевания: хронический тонзиллит (25%), инфекция мочевых путей (13%). Реже встречались миопия (13%), миома матки (13%), хронический гастрит (7%), артериальная гипертензия (10%), нарушения жирового обмена (10%), сахарный диабет (10%), бесплодие (7%), варикоз вен нижних конечностей (7%), хронический аднексит (7%), хронический цервицит (3%), гемангиома легких (3%).

В качестве основного диагноз внутриутробная инфекция был выставлен у 100% детей с риском развития БЛД. Новорожденные в 60% случаев имели врожденную пневмонию, в 17% − врожденный сепсис.

Диагноз легкая БЛД выставлен у 53,33% детей, среднетяжелая − у 30%, тяжелая − у 16,67%.

В таблице 1 представлен анализ антропометрических данных исследуемых недоношенных новорождённых детей с риском развития БЛД.

Таблица 1 – Антропометрические показатели исследуемых недоношенных новорожденных детей с риском развития БЛД

Показатели	Группа, n=30 M±SD (M_{min}, M_{max})
Гестационный возраст, нед.	27,8±1,14 (26, 30)
Масса тела при рождении, г	1057,3±223,6 (650, 1450)
Масса тела при выписке, г	2517±303,8 (2090, 3185)
Длина тела при рождении, см	35,5±2,5 (32, 41)
Окружность головы, см	25,9±1,99 (22, 29)
Окружность грудной клетки, см	23,12±1,54 (20, 26)

Примечания – M – среднее значение признака, SD – стандартное отклонение, M_{min} – минимальное значение, M_{max} – максимальное значение.

Асфиксия тяжелой степени (баллы по шкале Апгар 0–3 на 1-й минуте жизни) отмечена у 3% новорожденных. Новорожденные с асфиксией тяжелой степени нуждались в проведении искусственной вентиляции легких сразу после рождения. Асфиксия средней степени тяжести (баллы по шкале Апгар 4–6 на 1-й минуте жизни) диагностировалась у 26 (87%) детей. На 5-ой минуте 100% исследуемых младенцев нуждались в ИВЛ. С момента рождения продолжительность респираторной поддержки составила в среднем: 15±3,5 суток ИВЛ, 8±2,5 суток CPAP. Кислородозависимыми дети были в среднем 52±9,2 дня; из них 28±7,8 дней без ИВЛ. На 28 сутки жизни дотация кислорода составляла в среднем 34±6,6%, 100% младенцев были кислородозависимы. На 36 неделе постконцептуального возраста кислородозависимость наблюдалась у 17% детей.

Проведен анализ результатов клинико-лабораторных исследований недоношенных в неонатальном периоде и на 38–40 неделе ПКВ.

Таблица 2 – Данные общего анализа крови обследованных пациентов в возрасте 10−14 дней, 38−40 недель ПКВ (M±SD)

Показатели общего анализа крови	Значения	
	10–14 сутки жизни	38–40 недель ПКВ
Лейкоциты, $\times 10^9$/л	17,41±7,53	9,46±2,83
Эритроциты, $\times 10^{12}$/л	3,76±0,63	3,87±0,65
Гемоглобин, г/л	127,28±21,52	116,7±19,02
Тромбоциты, $\times 10^9$/л	431,15±226,5	519,8±145,71

На основании представленных данных можно сделать вывод, что у большинства недоношенных новорожденных с риском развития БЛД в возрасте 10–14 дней отмечался лейкоцитоз. При детальном анализе выявлено, что у 47% детей был повышен уровень лейкоцитов. Уровень эритроцитов и гемоглобина снижен у 3% и 10% пациентов соответственно. У 10% пациентов снижен уровень тромбоцитов, у 26% – повышен.

При оценке показателей общего анализа крови исследуемой группы детей в 38–40 недель ПКВ установлено, что у 10% младенцев повышен уровень лейкоцитов, у 3% – понижен. Уровень эритроцитов и гемоглобина снижен у 17% и 27% пациентов соответственно. У 37% пациентов повышен уровень тромбоцитов. При оценке показателей общего анализа крови, выявлено, что у детей в возрасте 38–40 недель ПКВ относительно 10–14 дней жизни, лейкоцитоз снизился на 37%. Возросло число младенцев с эритропенией (на 15%) и сниженным уровнем гемоглобина (на 17%). На 38–40 неделе ПКВ жизни доля пациентов с повышенным уровнем тромбоцитов возросла на 10%.

Исследованы показатели кислотно-основного состояния крови у детей в возрасте 10−14 дней, 38−40 недель ПКВ.

Таблица 3 – Показатели кислотно-основного состояния крови обследованных пациентов в возрасте 10–14 дней, 38–40 недель ПКВ (M±SD)

Показатель	Значения	
	10–14 сутки жизни	38–40 недель ПКВ
pH	7,38±0,08	7,36±0,05
pCO2	40,9±8,45	41,3±5,29
pO2	48,04±19,6	46,2±11,15
лактат	1,35±0,44	1,88±0,68
бикарбонаты	23,43±2,6	22,65±2

Средние показатели кислотно-основного состояния крови находились в пределах нормы. При детальном анализе полученных данных установлено, что у одного ребенка, находящегося на ИВЛ, pH крови составлял 7,6; что можно объяснить гипервентиляцией легких. У 20% детей на 10–14 сутки жизни pH снижен. К возрасту 38–40 недель ПКВ сниженный pH отмечался у 7%. На 10–14 сутки жизни парциальное давление CO_2 было снижено у 7% детей, повышено – у 13%; к 38–40 недель ПКВ показатель повышен у 7%. Парциальное давление O_2 снижено у 17% детей, повышено у 7% на 10–14 сутки жизни. Уровень лактата на 14–15 сутки жизни повышен у 3% пациентов; на 38–40 недель ПКВ – у 17%. Показатель бикарбоната снижен у 10% детей на 14–15 сутки жизни, к 38–40 недель ПКВ снижен у 7% младенцев. Ацидоз у детей исследуемой группы носит гетерогенный характер и обусловлен следующими причинами: гипоксией, сепсисом, шоком.

Проанализированы результаты рентгенографии органов грудной клетки недоношенных новорожденных детей с риском развития БЛД. Данные представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Результаты рентгенографии органов грудной клетки обследованных пациентов

Наименование исследования	Число детей, абс. (%)	
	10–14 сутки жизни	38–40 недель ПКВ
Рентгенография органов грудной клетки	30 (100)	12 (100)
Характер изменений		
Интерстициальный отёк	20 (67)	0
Пневмония	7 (23)	0
БГМ	12 (40)	0
Ателектаз верхушки правого легкого	1 (3)	0
Пневмоторакс	2 (7)	0
Кардиомегалия	3 (10)	1 (8)
БЛД	5 (17)	12 (100)

При проведении рентгенографии органов грудной клетки у 100% пациентов визуализировались различные патологические процессы в лёгких, обусловленные недоношенностью и инфекцией. При проведении рентгенологического исследования на 10–14 сутки жизни наблюдался преимущественно интерстициальный отек (67%), болезнь гиалиновых мембран (40%), пневмония (23%) и кардиомегалия (10%). На 38–40 недель ПКВ рентгенография органов грудной клетки была выполнена 12 пациентам (40% от исследуемой группы). У 100% детей на 38–40 неделе ПКВ, по данным рентгенографии, визуализировались признаки бронхолегочной дисплазии.

Проанализированы результаты нейровизуализации недоношенных новорожденных детей с риском развития БЛД. Данные представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Результаты нейровизуализации обследованных пациентов

Наименование исследования	Число детей, абс. (%)	
	10–14 сутки жизни	38–40 недель ПКВ
Нейросонография	30 (100)	12 (100)
Характер изменений		
Незрелость	18 (60)	15 (50%)
Асимметрия боковых желудочков без расширения	4 (13)	6 (20)
Асимметрия боковых желудочков с расширением	7 (23)	4 (13)
ПВК	7 (23)	10 (33)
Перивентрикулярный отек	9 (30)	7 (23%)
Субэпендимальная киста	1 (3)	1 (3)
Перивентрикулярная киста	0	1 (3)
Признаки внутричерепной гипертензии	0	1 (3)
Расширение переднего субарахноидального пространства	0	1 (3)
Расширение задних рогов боковых желудочков	0	1 (3)
Расширение боковых желудочков	0	1 (3)

У 100% пациентов при нейровизуализации наблюдались различные изменения структур головного мозга. На 10−14 сутки жизни преобладала незрелость головного мозга (60%) и перивентрикулярный отек (30%), перивентрикулярные кровоизлияния (23%) и асимметрия боковых желудочков с расширения (23%). На 38–40 неделе ПКВ возросла доля асимметрии боковых желудочков без расширения с 13% до 20%, перивентрикулярных кровоизлияний: с 23% на 33%. Количество случаев перивентрикулярного отека снизилось с 30% до 23%.

Заключение. Новым подходом к лечению БЛД и медицинской профилактики тяжелых форм является применение в клинической практике МСК пуповины, которые обладают противовоспалительными, антиоксидантными, ангиогенными и антифибротическими эффектами. Потенциально возможна и показана в экспериментах трансдифференцировка МСК в альвеолоциты. В Республике Беларусь медицинская помощь недоношенным детям с БЛД оказывается согласно клиническому протоколу: «Оказание медицинской помощи в неонатологии», утвержденным приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 18.04.2022 г. № 34. Проводимая профилактика БЛД недостаточно снижает количество недоношенных детей с тяжелой БЛД. Для повышения эффективности лечения и медицинской профилактики детям с БЛД рассматривается применение мезенхимальных стромальных стволовых клеток.

Среди недоношенных младенцев с риском развития БЛД диагноз внутриутробная инфекция был выставлен у 100% младенцев с риском развития БЛД. Новорожденные в 60% случаев имели врожденную пневмонию, в 17% − врожденный сепсис. В дальнейшем диагноз легкая БЛД выставлен у 53,33% детей, среднетяжелая − у 30%, тяжелая -у 16,67%.

Оценены показатели общего анализа крови, в частности показатель уровня лейкоцитов, который значительно повышен у 47% детей на 10−14 сутки жизни. При оценке показателей общего анализа крови установлено, что на 37% снизилось количество детей с лейкоцитозом к 38−40 неделям ПКВ. Для детей в исследуемой группе внутриутробная инфекция имеет важное значение в формировании БЛД.

При анализе показателей кислотно-основного состояния крови установлено, что уровень pH, который был снижен у 20% новорожденных детей. Показатель бикарбоната снижен у 10% детей на 14–15 сутки жизни, к 38−40 неделе ПКВ снижен у 7% младенцев. К 38−40неделям ПКВ показатели кислотно-основного состояния крови улучшились в динамике. Ацидоз у детей исследуемой группы носит гетерогенный характер и обусловлен следующими причинами: гипоксией, сепсисом, шоком.

Среди обследованных детей в 100% отмечались различные структурные изменения легких. На 38−40 недель ПКВ рентгенография органов грудной клетки была выполнена 12 пациентам (40% от исследуемой группы). У 100% детей на 38−40 неделе ПКВ по данным рентгенографии визуализировались признаки бронхолегочной дисплазии. При проведении нейросонографии у всех исследуемых младенцев в возрасте 10−14 дней и к 38−40 неделе ПКВ в 100% отмечались различные структурные изменения головного мозга.

Литература

1. Chen, X., Neonatal hematological parameters and the risk of moderate-severe bronchopulmonary dysplasia in extremely premature infants / Chen, X., Li, H., Qiu, X. et al. // BMC Pediatr. – 2019. – №19 (138) – doi.org/10.1186/s12887-019-1515-6.

2. Hansmann Georg, Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia / Georg Hansmann, Hannes Sallmon, Charles C Roehret all // Pediatr Res. – 2021. – Vol. 89. – № 3. – P. 446–455.

3. Bernard Thébaud, Bronchopulmonary dysplasia / Bernard Thébaud, Kara N Goss, Matthew Laughon et all // Nature reviews disease primers. – 2019. – Vol. 5, № 1. – P. 78–101

4. Higano Nara, S. Modern Pulmonary Imaging of Bronchopulmonary Dysplasia / Nara S. Higano, J. Lauren Ruoss, Jason C. Woods // Journal Perinatology. – 2021. – Vol. 41. – № 4. – P. 707–717.

5. Tong Yajie, Application Prospects of Mesenchymal Stem Cell Therapy for Bronchopulmonary Dysplasia and the Challenges Encountered / Yajie Tong, Jingye Zuo, Dongmei Yue // Biomed Res Int. – 2021. – doi.org/10.1155/2021/9983664.

6. So Yoon Ahn, Mesenchymal stem cell therapy for intractable neonatal disorders / So Yoon Ahn, Won Soon Park, Se in Sung et all // Pediatr Neonatol. – 2021. – Vol. 62. – № 1. – P. 16–21.

7. Omar, A, Stem-Cell Therapy for Bronchopulmonary Dysplasia (BPD) in Newborns / Said A Omar, Amal Abdul-Hafez, Sherif Ibrahimet all // Cells– 2022. – Vol. 11. – № 8. – P. 1275–1285.

8. So Yoon Ahn, Stem cells for bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: A randomized controlled phase II trial / So Yoon Ahn, Yun Sil Chang, Myung Hee Lee et all // Stem Cells Transl Med. – 2021. – Vol. 10. – № 8. – P. 1129–1137.

9. Деев, Р.В., Клеточная трансплантация в программе лечения COVID-19: пересадка стволовых стромальных (мезенхимальных) клеток / Р.В. Деев // Гены & Клетки. – 2020. – Vol. 15. – № 2. – P. 10–19.

PROSPECTS OF USING MESENCHYMAL STROMAL CELLS IN THE TREATMENT OF BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA

Nikitchanka D.Y., Devyaltovskaya M.G.

State institution «Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child», Minsk, Belarus

The analysis of the results of clinical, clinical, laboratory, instrumental studies of premature infants diagnosed with bronchopulmonary dysplasia (BPD) at the age of 10−14 days of life and 38−40 weeks of postconceptual age was carried out. The main diagnosis of intrauterine infection was made in 100% of children at risk of developing BPD. On day 28, 100% of infants were oxygen-dependent. At 36 weeks of postconceptual age, oxygen dependence was observed in 17% of children. Signs of bronchopulmonary dysplasia according to radiography were visualized in 100% of infants at 38−40 weeks of postconceptual age. To improve the effectiveness of medical care for children with BPD, the use of mesenchymal stromal stem cells is being considered.

Key words: bronchopulmonary dysplasia, premature infants, mesenchymal stromal stem cells.

Поступила 17.10.2022

УДК 616.233/.24-007.17-008-053.32

КОМОРБИДНАЯ ПАТОЛОГИЯ У ГЛУБОКО НЕДОНОШЕННЫХ МЛАДЕНЦЕВ С БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ

Парамонова Н.С.[1], Синица Л.Н.[1], Дырман Т.В.[2]

[1] Учреждение образования
«Гродненский государственный медицинский университет»,
[2] Учреждение здравоохранения
«Гродненский областной клинический перинатальный центр»,
г. Гродно, Республика Беларусь

Резюме. Проведено наблюдение за 75 глубоко недоношенными младенцами: у 38 из них развилась бронхолегочная дисплазия (БЛД), у 37 детей БЛД не сформировалась. Установлено, что ретинопатия недоношенных (РН) статистически значимо чаще сочеталась с бронхолегочной дисплазией: была диагностирована у 2/3 (61,1%) детей с БЛД, и немногим более 1/3 (38,9%) младенцев без БЛД, p=0,0001. Дети, рожденные в сроке гестации ≤28 недель и имеющие БЛД, чаще имели тяжелые формы РН, требовавшие оперативного лечения. Дети с БЛД статистически значимо чаще имели коморбидное поражение нервной системы. Синдром угнетения, синдром двигательных нарушений, задержка темпов нервно-психического развития диагностировались статистически реже в группе без БЛД; а судорожный синдром, оперированная гидроцефалия были установлены только у детей с БЛД.

Ключевые слова: недоношенные дети, бронхолегочная дисплазия, ретинопатия недоношенных, нервно-психическое развитие.

Введение. Для современной медицины рождение недоношенных детей представляет большую социальную и экономическую проблему. Частота преждевременных родов в последние десятилетия стабилизировалась на уровне 4,0−6,0% и не имеет тенденции к дальнейшему снижению [1, 2]. Современные перинатальные технологии позволяют выхаживать недоношенных с 22 недель беременности и с массой 500 грамм, однако чем меньше гестационный возраст и масса тела младенца, тем выше затраты на выхаживание и реабилитацию данной группы пациентов.

Одной из основных причин заболеваемости и смертности недоношенных детей являются развивающиеся после рождения дыхательные расстройства [1−3]. Глубоко недоношенным младенцам с экстремально низкой массой тела длительно проводится искусственная вентиляция легких (ИВЛ), другие виды респираторной помощи, парентеральное питание, инфузионная и антибактериальная терапия. Зачастую использование комплекса сложных перинатальных технологий сохраняет жизнь недоношенному ребенку, но требует коррекции развившихся осложнений. Развивается бронхолегочная дисплазия (БЛД), поражение органов зрения и слуха, неврологический дефицит и другие заболевания, требующие проведения дорогостоящего лечения и длительного восстановления [2, 3]. БЛД – наиболее часто встречающееся хроническое заболевание легких у детей на первом году жизни и второе по частоте хроническое заболевание легких после бронхиальной астмы (БА) у детей старше года [3, 4]. Несмотря на благоприятный, в большинстве случаев, прогноз заболевания, на первом

году жизни до 50% детей с БЛД госпитализируются повторно и имеют высокий риск смертельных осложнений в результате респираторных осложнений, острого бронхиолита, чаще вызванного респираторно-синцитиальным вирусом, коморбидных заболеваний [4, 5]. Сопутствующую патологию чаще имеют дети с тяжелой формой БЛД, они нуждаются в наблюдении невролога, окулиста, кардиолога, пульмонолога.

Ежегодно в мире у 28300−45600 новорожденных диагностируются необратимые нарушения зрения вследствие ретинопатии недоношенных (РН) [3, 5, 6]. Установлено, что РН является причиной от 6 до 18% детской слепоты в индустриально развитых странах, где показатель младенческой смертности составляет менее 10 на 1000 живорождений [3, 6]. Риск развития ретинопатии у младенцев с весом от 1,5 кг и меньше равен примерно 50%, среди новорождённых с массой тела менее 1,25 кг – 65,8%, у недоношенных детей весом менее 1 кг – 82% [6–8]. Ретинопатия недоношенных (РН) – вазопролиферативное заболевание глаз недоношенных детей, в основе которого лежит незрелость структур глаза, в частности сетчатки, к моменту преждевременного рождения ребенка. На механизм развития заболевания влияют множество различных факторов, нарушающих процесс нормального созревания (васкулязации) сетчатки [6, 7]. Это приводит к патологическим изменениям сосудов и развитию ретинопатии недоношенных. Сетчатка формируется от центра к периферии внутриутробно, в бескислородной среде. При обычном течении беременности развитие сосудов сетчатки заканчивается к на 40-й неделе беременности [6, 7]. У всех детей, рождённых раньше срока, на глазном дне остаются бессосудистые (аваскулярные) зоны. Чем обширнее эта зона, тем выше риск развития тяжёлых форм ретинопатии недоношенных. При прогрессировании заболевания с целью предотвращения слепоты уже в течение 25 лет применяется лазерная коагуляция (ЛК) аваскулярных зон сетчатки [6, 7]. При «классическом» течении РН проведенная в пороговой стадии ЛК останавливает прогрессирование заболевания в 98–100%, а при плюс-болезни I зоны и задней агрессивной ретинопатии недоношеных эффективность ЛК составляет 55–77% [6, 7]. Чтобы отдалённые исходы заболевания были положительными, необходимо комплексно подходить к профилактике развития ретинопатии на этапе реанимационных мероприятий и вначале выхаживания младенцев в отделениях патологии недоношенных.

У глубоко недоношенного ребенка постнатальная адаптация происходит в сложных условиях нахождения в отделении интенсивной реанимации и интенсивной терапии. Как и у плода в 3-м триместре беременности, у ребенка в нервной системе должны протекать те же процессы нормального развития головного мозга, рост дендритов и аксонов, пролиферация и дифференциация глиальных клеток, синаптогенез и миелинизация, в результате которых в 4–5 раз увеличивается объем мозговой коры и белого вещества [9, 10]. Головной мозг наиболее чувствителен к гипоксемии и гипоксии, поэтому расстройства функций центральной нервной системы (ЦНС) – неизменные спутники дыхательных нарушений у новорожденных. В настоящее время успехи в сохранении жизни глубоко недоношенным младенцам делают актуальными вопросы своевременной диагностики, лечения и реабилитации детей с перинатальными гипоксически-ишемическими поражениями ЦНС. Однако у многих из этих детей формируются патологические состояния, в том числе инвалидизирующего характера, которые включают детский церебральный паралич (ДЦП), общую интеллектуальную недостаточность, отставание в двигательном, речевом, когнитивном, психоэмоциональном развитии и расстройства

поведения [3, 5, 9, 10]. При глубокой недоношенности период постнатальной адаптации оказывается очень продолжительным, часто сопровождается инфекционными и соматическими осложнениями, что усугубляет неврологические нарушения.

Цель исследования: выявить частоту и оценить значимость наиболее часто диагностируемых коморбидных заболеваний у младенцев с бронхолегочной дисплазией.

Материалы и методы исследования. Проведено наблюдение за 75 глубоко недоношенными младенцами, которые получали лечение в периоде новорожденности в учреждении здравоохранения «Гродненский областной клинический перинатальный центр», а далее выхаживавшиеся в учреждении здравоохранении «Гродненская областная детская клиническая больница» в период с 2016 по 2020 гг. Основную (1-ю) группу составили 38 детей, у которых развилась бронхолегочная дисплазия. У 37 недоношенных новорожденных БЛД не сформировалась, они составили 2-ю группу (сравнения).

Критерии включения пациентов в исследование были: срок при рождении менее 33 недель; наличие информированного согласия родителей/законных представителей на участие в исследовании, отсутствие пороков развития бронхолегочной системы, гемодинамически значимых врожденных пороков сердца и врожденного сепсиса. Дети основной группы родились в сроке гестации 199 (193; 213) дней, масса тела при рождении составила 1025,0 (900,0; 1250) г. Пациенты второй группы родились в сроке гестации 206 (200; 211) дней с массой тела 1200,0 (1050; 1430) г. Обе группы были сопоставимы по гестационному возрасту, массе тела при рождении.

Для статистического анализа данных применяли непараметрические методы с использованием пакета прикладных программ MicrosoftExcel и STATISTICA 10.0 для Windows (StatSoft, Inc., США). Количественные данные приводились в виде медианы (Me), нижней (Q_{25}) и верхней (Q_{75}) квартилей. Для оценки различий между двумя независимыми переменными применен непараметрический U-тест Манна-Уитни (Mann-Whitney U-test). При сравнении частот (процентов) использовался точный метод Фишера (Fisher exact test, «two tailed»**)**. Нулевая гипотеза отвергалась на уровне значимости $p \leq 0,05$ для каждого из использованных тестов.

Результаты исследования и обсуждение. Развитие ретинопатии недоношенных было проанализировано у 72 младенцев (по 36 детей основной группы и группы сравнения), в 3 случаях наступил летальный исход до окончания периода возможного формирования заболевания. Результаты нашего исследования показали, что ретинопатия была диагностирована в 58,3% случаев. Учитывая, что тяжелые формы ретинопатии, требующие оперативного лечения, приводят к удлинению продолжительности выхаживания, нахождению в реанимационном отделении, повторным госпитализациям, нами был проведен анализ заболеваемости РН с учетом необходимости в оперативном лечении. Различия между группами представлены на рисунке 1.

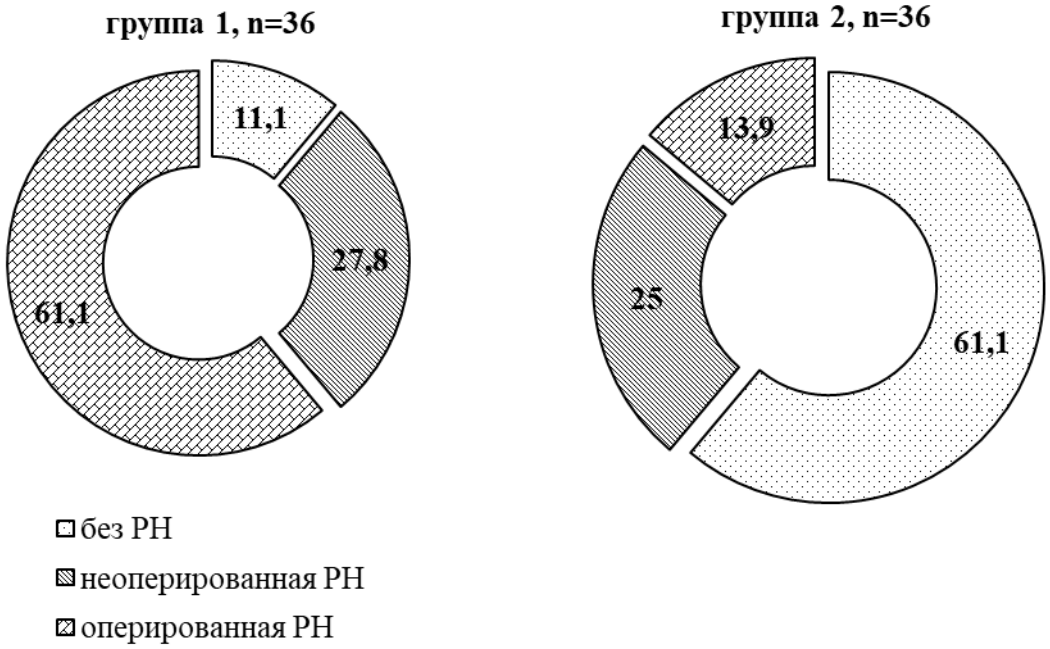


Рисунок 1 – Частота развития ретинопатии недоношенных, %

Как следует из рисунка 1, в группе детей с БЛД подавляющее большинство детей (88,9%) имели ретинопатию недоношенных и 2/3 из них нуждались в оперативном лечении (лазерная коагуляция сетчатки). В основной группе 10 детям (27,8%) проведена лазерокоагуляция с целью лечения РН. Во 2-й группе ретинопатия осложнила выхаживание глубоко недоношенных младенцев менее чем в половине случаев (38,9%), а операция потребовалась 5 детям из 36 младенцев, p=0,0001.

Учитывая литературные данные о том, что риск развития ретинопатии у глубоко недоношенных детей зависит от гестационного возраста, нами были выделены в каждой группе по 2 подгруппы в зависимости от гестационного возраста: ≤28 недель и ≥29 недель гестации. Частота заболеваемости РН в обеих группах в зависимости от срока гестации представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Заболеваемость РН в зависимости от срока гестации

Группы		Без РН	Неоперированная РН	Оперированная РН
Группа 1, n=36	ГВ ≤ 28 недель, n=19	0 (0%)	5 (26,3%)	14 (73,7%)
	ГВ ≥ 29 недель, n=17	4 (23,5%)	5 (29,4%)	8 (47,1%)
Группа 2, n=36	ГВ ≤ 28 недель, n=10	6 (60,0%)	2 (20,0%)	2 (20,0%)
	ГВ ≥ 29 недель, n=27	16 (59,3%)	7 (25,9%)	3 (11,1%)
Все дети, n=72	ГВ ≤ 28 недель, n=29	6 (20,7%)	7 (24,1%)	16 (55,2%)
	ГВ ≥ 29 недель, n=43	20 (46,5%)	12 (27,9%)	11 (25,6%)

Анализ данных, приведенных в таблице 1, показал, что имеется статистически значимая разница в заболеваемости РН между детьми, родившимися в сроке гестации ≤28 и ≥29недель (p=0,022). Также статистически различаются подгруппы детей, у которых возникла необходимость в оперативном лечении и на консервативной

терапии РН (p=0,011). Данные результаты сопоставимы с мировыми исследованиями. Далее был проведен анализ статистических различий между частотой заболеваемости РН, а также необходимостью хирургической коррекции у пациентов с БЛД и без нее в зависимости. Установлено, что имеются статистически значимые различия в упомянутых когортах пациентов. Так у детей, рожденных в сроке 29 недель и более и имеющих БЛД, частота заболеваемости РН статистически значимо отличается от пациентов без БЛД (p=0,016), как же и частота лазерокоагуляции (p=0,013). Более значимые различия получены у пациентов с гестационным возрастом 28 недель и менее. У этих младенцев в сочетании с БЛД ретинопатия была диагностирована значительно чаще (p=0,0004) и чаще требовала хирургической коррекции (p=0,0008) в сравнении с младенцами, родившимися преждевременно до 29 недель, но без БЛД.

Общепризнанной патологией органа зрения у недоношенных детей справедливо считается ретинопатия недоношенных. Однако этот контингент пациентов должен наблюдаться офтальмологами и после окончания периода возможного развития РН. Среди исследованных детей у одного ребенка в возрасте 6 месяцев жизни была выявлена врожденная глаукома обоих глаз, потребовавшая оперативного лечения. Этот ребенок страдал БЛД и перенес РН 2 стадии, лазерокоагуляция в данном случае не проводилась.

Другой важнейшей задачей выхаживания глубоко недоношенных детей является обеспечение их неврологической сохранности. Был проведен анализ частоты выявления нейросонографических изменений после рождения, которые могут повлечь за собой тяжелые заболевания нервной системы. Среди всех обследованных 20 (26,7%) младенцев не имели изменений при НСГ; вентрикулодилятация была диагностирована у 31 (41,3%) ребенка, ВЖК 1−2 степени – у 15 (20,0%) детей, ВЖК 3−4 степени – у 1 (1,3%) ребенка и гидроцефалия выявлена у 8 (10,7%) младенцев. Внутригрупповые особенности нейросонографических изменений представлены на рисунке 2.

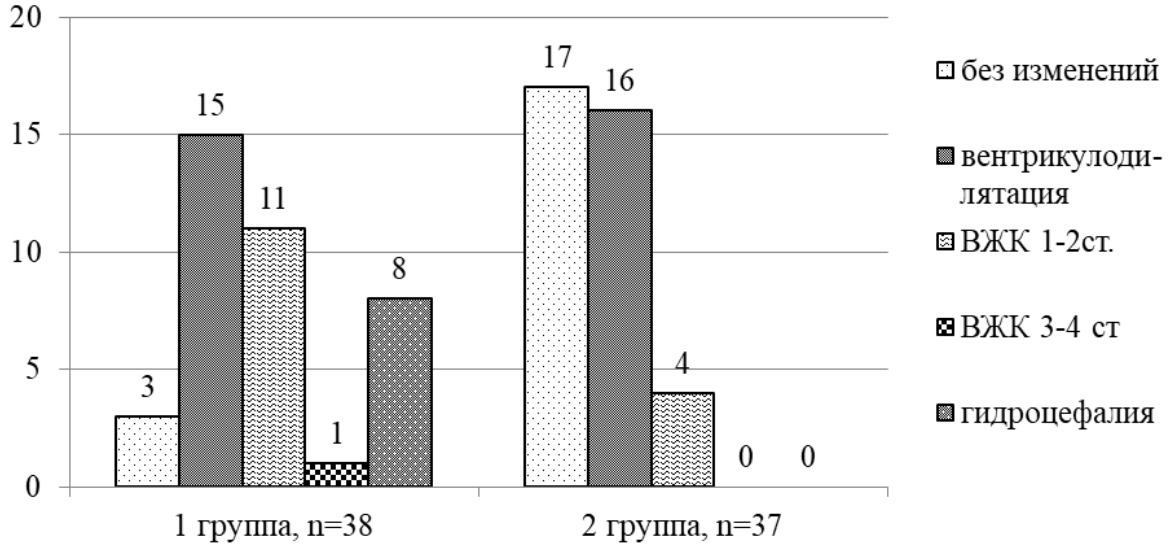


Рисунок 2 – Нейросонографические изменения у глубоко недоношенных детей

Полученные данные свидетельствуют, что 92,1% детей 1 группы имеют патологию, визуализируемую при НСГ, во 2-й группе таких пациентов – половина (54,1%), p=0,0002. Что касается тяжелых изменений, которые могут повлечь

неврологический дефицит: ВЖК 3–4 степени, гидроцефалия, – в основной группе таких пациентов 23,7%, а во второй группе не было установлено ни одного случая, p=0,0013.

Диагноз «энцефалопатия новорожденных» был выставлен в 94,7% случаев, в 1-й группе – всем 100,0% детей. После окончания периода новорожденности все младенцы были повторно осмотрены неврологом и были выявлены последствия перенесенной энцефалопатии новорожденных – синдромальные нарушения, требующие терапевтической коррекции с целью минимизации тяжелых последствий (таблица 2).

Таблица 2 – Неврологические нарушения у глубоко недоношенных младенцев

Неврологические нарушения	Все обследованные дети, n=74	1 группа, n=37	2 группа, n=37
Синдром угнетения	37 (50,0%)	10 (27,0%)	27 (73,0%)*
Задержка темпов нервно-психического развития	12 (16,2%)	10 (27,0%)	2 (5,4%)**
Синдром двигательных нарушений	21 (28,4%)	17 (45,9%)	4 (10,8%)#
Судорожный синдром	8 (10,8%)	8 (21,6%)	0 (0,0%)##

Примечания: *– статистически значимые различия при сравнении с группой 1 (p=0,0001); ** – статистически значимые различия при сравнении с группой 1 (p=0,012); # – статистически значимые различия при сравнении с группой 1 (p=0,001); ## – статистически значимые различия при сравнении с группой 1 (p=0,003).

Перивентрикулярная лейкомаляция как предиктор детского церебрального паралича была диагностирована у 15 (40,5%) детей 1-й группы и у 2 младенцев (5,4%) 2-й группы, p=0,005. Среди детей, у которых прогрессировала гидроцефалия, в 4 случаях было проведено оперативное лечение – наложен вентрикулоперитонеальный шунт, все дети были из 1-й группы.

Выводы:

1. У глубоко недоношенных младенцев ретинопатия недоношенных статистически значимо чаще сочетается с бронхолегочной дисплазией: 58,3% всех обследованных недоношенных имели РН, однако она была диагностирована у 2/3 (61,1%) детей из первой группы, и немногим более 1/3 (38,9%) младенцев 2-й группы, p=0,0001.

2. Дети, рожденные в сроке гестации ≤28 недель и имеющие БЛД, наиболее уязвимы по развитию РН (100% против 40% в 1-й и 2-й группах соответственно), они также чаще имеют тяжелые формы РН, требующие оперативного лечения.

3. Дети с БЛД статистически значимо чаще имели коморбидное поражение нервной системы. Данное наблюдение прослеживается с рождения – тяжелые нейросонографические изменения были диагностированы только у новорожденных 1-й группы.

4. Энцефалопатию новорожденных перенесли практически все исследованные дети, однако последствия ее (синдром угнетения, двигательных нарушений, задержка темпов нервно-психического развития) диагностировались статистически реже в группе сравнения, а судорожный синдром, оперированная гидроцефалия были установлены и требовали значительных затрат на лечения только у детей 1-й группы.

Литература

1. Interdisciplinary care of children with severe bronchopulmonary dysplasia / S.H. Abman [et al.] // J Pediat. – 2017. – Vol. 181. – P. 12–28. – doi: 10.1016/j.jpeds.2016.10.082.

2. Бронхолегочная дисплазия: монография / Д.Ю. Овсянников [и др.] ; под ред. Д.Ю. Овсянникова. – Москва, 2022. – 176 с.

3. Scoping review shows wide variation in the definitions of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants and calls for a consensus / D. Hines [et al.] // Acta Paediat. – 2017. – Vol. 106 (3). – P. 366–374. – doi: 10.1111/apa.13672.

4. Возможности компьютерной томографии легких в диагностике исходов бронхолегочной дисплазии у детей, рожденных недоношенными / Е.Б. Павлинова // Медицинский совет. – 2019. – № 11. – С. 28–32. – doi: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-11-28-32.

5. Хабиева, Т. Х. Организация качественной медико-социальной помощи в катамнезе детям с бронхолегочной дисплазией (литературный обзор) / Т.Х. Хабиева, Е.С. Утеулиев, С. Сайранкызы / Вестник КазНМУ. – 2018. – № 1. – С. 416–419.

6. Климкин, А. С. Современный взгляд на проблему ретинопатии недоношенных / А.С. Климкин, М.В. Медведева // Вестник РАМН. – 2014. – № 3–4. – С. 36–42.

7. Катаргина, Л. А. Новые возможности в ведении пациентов с ретинопатией недоношенных (обзор литературы и анализ собственных данных) / Л.А. Катаргина, Е.Н. Демченко) // Российский офтальмологический журнал. – 2020. – № 13 (4). – С. 70-4. – https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-4-70-74.

8. Анализ течения ретинопатии недоношенных у детей в Республике Мордовия / Л.В. Ледяйкина [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2021. – Т. 9. – № 4. – С. 20–25. – doi: https://doi.org/10.33029/2308-2402-2021-9-4-20-25.

9. Нефедьева, Д. Л. Особенности течения анте- и перинатального периодов у недоношенных детей: оценка нейробиологических факторов риска, влияющих на развитие ребенка / Д. Л. Нефедьева, М.В. Белоусова // Практическая медицина. – 2019. – Т. 17. – № 3 – С. 89–95. – doi: 10.32000/2072-1757-2019-3-89-95.

10. Заваденко, Н. Н. Нервно-психическое развитие детей, родившихся глубоко недоношенными с экстремально низкой или очень низкой массой тела / Н.Н. Заваденко, Л.А. Давыдова, А.Н. Заваденко // Журнал неврологии и психиатрии. – 2018. – № 11. – С. 49–55. – doi.org/10.17116/jnevro201811811149.

COMORBID PATHOLOGY IN DEEPLY PREMATURE BABIES WITH BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA

Paramonova N.S.[1], Sinitsa L.N.[1], Dyrman T.V.[2]

[1] Grodno State Medical University, Grodno, Belarus
[2] Grodno Regional Clinical Perinatal Center, Grodno, Belarus

We researched 75 deeply premature babies: 38 infants developed bronchopulmonary dysplasia (BPD), and 37 infants did not develop BPD. It was found out that retinopathy of prematurity (RN) was statistically significantly more often combined with bronchopulmonary dysplasia: it was diagnosed in 2/3 (61.1%) of babies with LBD, and a little more than 1/3 (38.9%) of babies without LBD, p=0.0001. Babies born at gestational age of ≤ 28 weeks with LBD were more likely to have severe PH that required surgical treatment. Infants with LBD were statistically significantly more likely to have comorbid lesions of the nervous system. The syndrome of suppression, the syndrome of movement disorders, and neuropsychiatric developmental delay were diagnosed statistically less frequently in the group without LBD; convulsive syndrome and operated hydrocephalus were diagnosed only in infants with LBD.

Key words: premature babies, bronchopulmonary dysplasia, retinopathy of premature babies, neuro and psychic development.

Поступила 23.09.2022

УДК 616.24-002:616-018.74]-053.2

ЦИРКУЛИРУЮЩИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ У ДЕТЕЙ С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

Парфёнова И.В.

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

Резюме. Внебольничная пневмония остается одной из важных проблем патологии детского возраста. В статье представлены результаты исследования морфологических изменений эндотелия у детей с различными видами пневмонии. Показано, что при данном заболевании происходит усиление процессов десквамации эндотелия и снижение зависимых от эндотелия дилатационных свойств сосудов с развитием эндотелиальной дисфункции.

Ключевые слова: циркулирующие эндотелиальные клетки, дети, пневмония, эндотелиальная дисфункция.

Введение. Несмотря на достижения современной медицины, появление новых антибактериальных препаратов, внебольничная пневмония остается одной из распространенных и угрожающих жизни состояний, особенно в детском возрасте. По данным Всемирной организации здравоохранения, пневмония – главная причина детской смертности во всем мире. В частности, среди причин летальности у детей до 5 лет на ее долю приходится 17,5%, что ежегодно в мире составляет около 1,1 миллиона смертельных случаев [1]. Вопросы актуальности внебольничной пневмонии обусловлены и существующими проблемами ее диагностики. Так, ошибки в диагностике внебольничной пневмонии составляют 20%, а диагноз в первые три дня болезни устанавливается лишь у трети пациентов [2]. Одной из таких причин является изменение на современном этапе классической клинической картины течения пневмонии для которой характерно острое началом, лихорадка, продуктивный кашель, воспалительные изменениями в крови и инфильтрацией лёгочной ткани при лучевом исследовании [2, 3]. В патогенезе воспалительного процесса у пациентов с заболеваниями легких принимают участие различные механизмы, при этом учитываются множество агрессивных факторов как со стороны микроорганизмов, так и состояние защиты дыхательных путей.

В настоящее время активно изучается роль сосудистого эндотелия в развитии различных воспалительных процессов. Установлено, что эндотелий является одним из важнейших органов, играющих важное значение в регуляции сосудистого тонуса и его структуры. Эндотелиальные клетки создают барьер между кровью и тканями, выполняют ряд важных регуляторных функций. Они синтезируют и секретируют огромный спектр биологически активных веществ, которые обладают мощными вазоконстрикторным, вазодилататорным действием и участвуют в процессах воспаления [4]. О состоянии эндотелия, его повреждении и регенеративных возможностях можно судить по количеству циркулирующих эндотелиальных клеток.

Воздействие различных инфекционных агентов вызывает комплекс изменений в структуре и функции эндотелия, который называют эндотелиальной дисфункцией [3].

Понятие эндотелиальной дисфункции включает в себя как структурные, так и функциональные изменения эндотелия. Дисфункция эндотелия прежде всего связана с повреждением и апоптозом эндотелиоцитов и часто может возникать раньше, чем проявляются морфологические и клинические признаки заболевания, поэтому одним из основных и объективных клеточных маркеров повреждения эндотелия могут выступать циркулирующие в периферической крови эндотелиальные клетки [5].

У соматически здоровых людей количество циркулирующих эндотелиальных клеток в периферической крови очень незначительное, так как процесс обновления эндотелия медленный, а нежизнеспособные клетки быстро удаляются из кровотока ретикулоэндотелиальной системой, поэтому повышенное содержание циркулирующих эндотелиальных клеток в периферической крови при патологических состояниях, может выступать одним из неблагоприятных факторов и служить одним из диагностических критериев развития воспалительного процесса [6].

Все вышеизложенное определяет актуальность выбранного направления исследования и необходимость изучения взаимосвязи между состоянием эндотелийзависимой вазодилатации у детей с внебольничной пневмонией и уровнем одного из маркеров эндотелиальной дисфункции.

Цель исследования: изучить связь между эндотелийзависимой вазодилатацией сосудов и уровнем циркулирующих эндотелиальных клеток у детей с внебольничной пневмонией.

Материалы и методы исследования. Было обследовано 130 детей, поступивших на стационарное лечение учреждения здравоохранения «Гродненская областная детская клиническая больница», в возрасте от 10 до 17 лет. В основную группу вошли 100 детей с внебольничной пневмонией с рентгенологически подтвержденной пневмонией, в группу сравнения были включены 30 практически здоровых детей, сопоставимых по полу и возрасту, не имеющих острой патологии органов дыхания и со стороны ЛОР-органов. Пациенты были обследованы в динамике.

Оценку вазоактивных свойств эндотелия осуществляли по приросту максимального пульсового кровотока в предплечье впервые 2 минуты после окклюзии плечевой артерии по восстановлению кровотока в тесте с реактивной гиперемии с помощью аппаратно-программного комплекса «Импекард-М» (Беларусь). Прирост максимальной скорости пульсового кровотока в области предплечья, менее 12%, свидетельствовал о наличии эндотелиальной дисфункции [7].

Десквамацию эндотелиальных клеток оценивали по количеству эндотелиальных клеток в плазме крови микроскопическим методом.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием пакета прикладных программ «Statistica 10.0». Различия в сравниваемых группах считались достоверными при уровне двусторонней статистической значимости (p) менее 0,05, данные представлены как медиана (Me) 25 и 75 перцентиль (Q25; Q75). Для сравнения двух независимых групп использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. Для оценки взаимного влияния и связи между изучаемыми показателями использовали непараметрический коэффициент ранговой корреляции Спирмена (R).

Результаты исследования и их обсуждение. Анализ клинико-рентгенологических форм показал, что у детей основной группы 40 – имели очаговую пневмонию, у 53 была сегментарная и у 7 – долевая. Правостороннее поражение легочной паренхимы имело место у 59% детей, левостороннее – у 29% и двустороннее –

у 18% пациентов. Среднетяжелое течение пневмонии отмечено у 88 детей, тяжелое – у 12, у них течение пневмонии осложнилось плевритом.

Установлено, что в гемограмме у 84% обследованных пациентов основной группы имели место воспалительные изменения (лейкоцитоз, нейтрофилез, ускорение СОЭ), в то время как у 16% детей патологические отклонения в анализе периферической крови не выявлены ($p>0,05$).

По результатам теста с реактивной гиперемией установлено, что у пациентов основной группы максимальное увеличение скорости пульсового кровотока менее выражено (8,9 (6,8;13,2)%), чем у детей группы сравнения (18,0 (16,0;20,0)%, $p<0,001$).

Выявлено, что степень прироста пульсового кровотока у детей основной группы достоверно снижался с увеличением воспалительного процесса в легочной ткани. Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Состояние пульсового кровотока у детей с внебольничной пневмонией и распространенностью воспалительного процесса в легочной ткани Me (Q25; Q75)

Группа	Прирост пульсового кровотока предплечья, %	p
Группа сравнения, n=30 (1)	18,0 (16,0;20,0)	
Очаговая пневмония, n=40 (2)	13,9 (10,0;15,8)	$p_{1–2}<0,01$
Сегментарная пневмония, n=53 (3)	8,0 (6,6;9,3)	$p_{1–3}<0,001$ $p_{2–3}<0,001$
Долевая пневмония, n=7 (4)	4,8 (4,05;5,7)	$p_{1–4}<0,001$ $p_{2–4}<0,001$ $p_{3–4}<0,001$

У детей с очаговой пневмонией прирост пульсового кровотока соответствовал нормативным показателям, но был достоверно ниже, чем у детей группы сравнения и выше, чем у детей с сегментарными и долевыми пневмониями. При долевой пневмонии максимальный прирост пульсового кровотока после окклюзии был достоверно ниже, чем во всех остальных обследованных группах. У пациентов с сегментарными и долевыми пневмониями прирост пульсового кровотока был ниже, чем у детей из группы сравнения.

Получена обратная корреляционная зависимость между приростом пульсовой кровоток и распространенностью воспалительного процесса в легочной ткани ($R=-0,55$, $p<0,001$).

После проведенного лечения всем пациентам основной группы был проведен контроль окклюзионной пробы, который показал, что у детей с внебольничной пневмонией прирост пульсового кровотока значительно увеличился по сравнению с исходными данными и составил 14,3 (12,7–16,5)% и не отличался от детей из группы сравнения $p>0,05$.

Выявлено, что количество циркулирующих эндотелиальных клеток в периферической крови у детей с внебольничной пневмонией 6,6 (4,0–9,0) $\times 10^4$/л, что по сравнению с группой сравнения 15,0 (11,5–17,0) $\times 10^4$/л их уровень оказался 2,3 раза выше, $p<0,001$. Это указывает на повышение процессов десквамации эндотелия у детей с пневмонией.

Анализ содержания циркулирующих эндотелиальных клеток у детей в зависимости от распространённости воспалительного процесса в легочной ткани показал, что у детей с очаговой пневмонией количество эндотелиальных клеток 11,0

(9,0–15,0) $\times 10^4$/л было ниже, чему у пациентов с сегментарными 16,0 (15,0–17,0) $\times 10^4$/л и долевыми пневмониями 16,0 (15,0–17,0) $\times 10^4$/л, $p<0,001$, но выше чем у детей из группы сравнения $p<0,01$. Содержание циркулирующих эндотелиальных клеток у детей с сегментарными и долевыми пневмониями было выше, чем у детей из группы сравнения $p<0,001$. Не установлены различия в количестве циркулирующих эндотелиальных клеток у детей с сегментарными и долевыми пневмониями $p>0,05$.

Установлена прямая корреляционная зависимость между содержанием циркулирующих эндотелиальных клеток и распространенностью воспалительного процесса в легочной ткани ($R=0,52$, $p<0,001$) у детей основной группы. Выявлена обратная корреляционная зависимость данного показателя с максимальным пульсовым кровотоком ($R=-0,65$, $p<0,001$) у детей с пневмонией, что еще раз подчеркивает утверждение о том, что уровень циркулирующих эндотелиальных клеток в периферической крови может служить одним из маркеров дисфункции эндотелия у детей.

На фоне проводимого лечения содержание циркулирующих эндотелиальных клеток в периферической крови у детей с очаговыми пневмониями к моменту выписки из стационара снизилось до 6,8 (6,0–8,0) $\times 10^4$/л и не отличалось от пациентов из группы сравнения $p>0,05$. У пациентов с сегментарными и долевыми пневмониями количество эндотелиальных клеток в периферической крови уменьшилось, до 10,5 (8,0–13,0) $\times 10^4$/л, но не достигло уровня детей из группы сравнения ($p<0,05$) и пациентов с очаговым поражением легочной ткани.

Заключение. Таким образом, при внебольничной пневмонии имеет место снижение зависимых от эндотелия дилатационных свойств сосудов и усиление процессов десквамации эндотелия с формированием эндотелиальной дисфункции. Степень прироста пульсового кровотока в предплечье по результатам теста реактивной и содержание циркулирующих эндотелиальных клеток в периферической крови у детей с внебольничной пневмонией зависит от распространённости воспалительного процесса в легочной ткани. Это подтверждает, что циркулирующие эндотелиальные клетки могут использоваться как один из маркеров эндотелиальной дисфункции при внебольничных пневмониях у детей. Стандартное лечения улучшает функциональное состояния эндотелия и снижает содержание циркулирующих эндотелиальных клеток в периферической крови у детей с внебольничной пневмонией.

Литература

1. Каримджанова, И.А. Диагностика и лечение внебольничной пневмонии у детей / И.А. Каримджанова, Г.А. Исканова, Н.А. Исраилова // Здоровье ребенка. – 2016. – №1. – С.133–138.

2. Региональные особенности течения пневмонии на современном этапе / Ф.А. Кучмезова [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2020. – Т.65. – №1–2. – С. 33–37.

3. Чучалин, А.Г. Пневмония: актуальная проблема медицины XXI века / А.Г. Чучалин // Пульмонология. – 2015. – Т. 25. – № 2. – С. 133–142.

4. Содержание эндотелиальных клеток-предшественников в пуповинной крови у доношенных и недоношенных новорожденных / И.Г. Попова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – №4. – С. 58–62.

5. Циркулирующие эндотелиоциты и их предшественники как маркер дисфункции эндотелия у больных артериальной гипертензией, перенесших ишемический инсульт (обзор) / М.П. Топузова [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2018. – №1. – С. 57–64.

6. Новый подход к оценке дисфункции эндотелия: определение количества циркулирующих эндотелиальных клеток методом проточной цитометрии / В.С. Феоктистова [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2015. – №4. – С. 23–39.

7. Импекард: цифровой компьютерный интерпретирующий импедансный кардиограф : рук. оператора / А.П. Воробьев [и др.]. – Минск : [б. и.], 2012. – 47 с.

CIRCULATING ENDOTHELIAL CELLS IN CHILDREN WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

I.V. Parfenova

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Community-acquired pneumonia remains one of the important problems of childhood pathology. The article presents the results of a study of morphological changes in the endothelium in children with various types of pneumonia. It is shown that in this disease there is an increase in the processes of desquamation of the endothelium and a decrease in endothelium-dependent dilatation properties of vessels with the development of endothelial dysfunction.

Key words: endothelial cells, children, pneumonia, endothelial dysfunction.

Поступила 01.09.2022

УДК [616-007:575.224.23]-053.2

ПОКАЗАТЕЛИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ШЕРЕШЕВСКОГО-ТЕРНЕРА

Песковая Н.А.[1], Солнцева А.В.[2]

[1] Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения,
[2] Республиканский научно-практический центр
детской онкологии, гематологии и иммунологии»,
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. В публикации представлены результаты собственного исследования метаболического статуса девочек с разными вариантами хромосомных нарушений при синдроме Шерешевского-Тернера (СШТ) в зависимости от стадии пубертатного развития. Избыточная масса тела и ожирение выявлены у 31,8% пациенток с СШТ. Достоверно более высокие значения SDS индекса массы тела у детей с СШТ в сравнении с группой контроля, сопровождающиеся повышением индекса центрального ожирения, уровней инсулина, IR-HOMA, триглицеридов являются предикторами метаболических нарушений. Указанные изменения более характерны для пациенток с СШТ подгруппы допубертата, что может свидетельствовать об избыточном накоплении жировой массы в условиях дефицита эстрогенов.

Ключевые слова: синдром Шерешевского-Тернера, дети, ожирение, метаболические нарушения.

Введение. Распространенность ожирения среди подростков и взрослых с СШТ по данным некоторых авторов сопоставима с общепопуляционной [1]. Другие исследования показывают, что пациентки с СШТ имеют более высокие значения индекса массы тела (ИМТ), процента жировых отложений, показателей окружность

талии по сравнению со здоровыми сверстницами [2, 3]. Ожирение, особенно абдоминальный тип, ассоциировано с метаболическимим нарушениями, включая патологию углеводного обмена и дислипидемию. По данным ряда исследований, изменения липидного профиля, такие как повышение уровня общего холестерина (ОХ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов (ТГ), у пациенток с СШТ выявлены достоверно чаще, чем в группах контроля [4]. Несмотря на проведенные исследования, характеризующие показатели жирового и углеводного обмена у детей с СШТ, не установлены факторы, влияющие на развитие метаболических нарушений при СШТ. Не определена связь изменений состава тела, липидного и углеводного профилей с проводимой заместительной гормональной терапией.

Цель исследования: оценить метаболический статус у детей с разными вариантами хромосомных нарушений при СШТ в зависимости от стадии пубертатного развития.

Материалы и методы исследования. В исследование вошли 85 пациенток с СШТ, наблюдавшихся в ГУ «Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения», которые были разделены на подгруппы в зависимости от варианта кариотипа и стадии полового развития: допубертатная (1 стадия по Таннеру, n=41) и пубертатная (2–5 стадия по Таннеру, n=44).

В зависимости от варианта кариотипа обследованные разделены на 4 подгруппы: 1 – с моносомией X (n=41), 2 – с мозаицизмом 45,X/46XX (45,X/47,XXX/46,XX, 45,X/47XXX) (n=13), 3 – с наличием изохромосомы X по длинному плечу – iso-Xq (n=12), 4 – с другими структурными аномалиями X хромосомы (n=19). Группу контроля составили 72 девочки соответствующего возраста с нормальной массой тела (ИМТ до +1 SDS для пола и возраста).

Проведена оценка антропометрических данных (масса, рост) с расчетом ИМТ. Определение показателей композиционного состава тела проводилось методом двойной энергетической рентгеновской абсорбциометрии на денситометре «PRODIGY LUNAR», фирма «General Electric Medical Systems» (США). По результатам исследования композиционного состава тела рассчитана общая жировая масса (ОЖМ (кг, %)), индекс жировой массы (ИЖМ = ОЖМ (кг)/рост^2(м^2)); показатели распределения по абдоминальному (андроидному) (АР) и гиноидному (ГР) типам, коэффициент АР/ГР.

Определены уровни глюкозы, инсулина в сыворотке крови с расчетом индекса инсулинорезистентности HOMA-IR (глюкоза натощак (ммоль/л) × инсулин натощак (мкЕД/мл) / 22,5). При биохимическом исследовании крови проводили оценку показателей липидограммы (холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), ЛПНП, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), коэффициента атерогенности (КА)), уровня гликированного гемоглобина (НвА1с).

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием программного пакета SPSS Statistics 22.0 и Microsoft Office Excel 2007. Характер распределения определен при помощи критерия Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении признака использовали методы параметрической статистики. Признаки, не имевшие приближенно нормального распределения, описаны при помощи медианы (Me) и интерквартильного размаха – значения 25-го и 75-го процентилей и представлены в виде Me (25;75). Достоверными считали различия при $p<0,05$. Достоверность различия данных, характеризующих качественные признаки в исследуемых группах, определяли на основании величины критерия соответствия (χ^2).

Для корреляционного анализа проведен расчет коэфициента корреляции Спирмена (ρ) и оценена его статистическая значимость.

Результаты исследования и их обсуждение. Большинство девочек с СШТ 58/85 (68,2%) имели нормальную массу тела, избыток массы тела выявлен у 22/85 (25,9%) пациенток, ожирение – у 5/85 (5,9%). Отмечены достоверно более высокие значения ИМТ (p<0,0001) и SDS ИМТ (p<0,0001) у пациенток с СШТ в сравнении с группой контроля. Основные антропометрические параметры исследуемой группы и группы контроля представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Параметры антропометрического статуса у пациенток с синдромом Шерешевского-Тернера, Me (LQ;UQ)

Параметр	Группа СШТ, n=85	Группа контроля, n=72	Статистическая значимость
Возраст, лет	14,17 (11,90; 15,72)	12,56 (10,76; 15,28)	U=2576,5; p=0,089
ИМТ, кг/м^2	20,52 (18,34; 23,22)	18,35 (16,30; 20,59)	U=1829,0; p<0,0001
SDS ИМТ	0,42 (-0,25; 1,31)	-0,19 (-0,73; 0,54)	U=1911,0; p<0,0001
ОЖМ, %	36,20 (28,60; 42,25)	29,15 (25,63; 37,10)	U=2181,0; p=0,002
ИЖМ, кг/м^2	6,63 (4,61; 8,64)	4,65 (3,67; 6,37)	U=2020,0; p<0,0001
АР, %	36,90 (26,75; 44,50)	30,30 (23,90; 38,43)	U=2255,0; p=0,005
ГР, %	44,80 (39,55; 49,95)	40,15 (36,45; 46,28)	U=2175,0; p=0,002
АР/ГР	0,82 (0,68; 0,94)	0,73 (0,63; 0,86)	U=2339,0; p=0,011

Анализ показателей состава тела выявил достоверное повышение по сравнению с контрольной группой процентного содержания ОЖМ (p=0,002) и ИЖМ (p<0,0001). Более высокие показатели индекса центрального ожирения АР/ГР (p=0,011) у девочек с СШТ по сравнению с группой контроля являются предикторами формирования метаболических нарушений.

При оценке частоты встречаемости избыточной массы тела и ожирения в подгруппах пациенток с разными вариантами кариотипа установлено, что избыточная масса тела чаще была зарегистрирована у девочек с изохромосомой (χ^2=46,02, p<0,001), ожирение одинаково часто встречалось во всех подгруппах (χ^2=1,46; p>0,05). Ожирение и избыток массы тела в подгруппе с мозаичным вариантом кариотипа имели место значительно реже, чем в других подгруппах (χ^2=43,29, p<0,001) (таблица 2).

Таблица 2 – Частота избыточной массы тела и ожирения в подгруппах пациенток с синдромом Шерешевского-Тернера с разными вариантами кариотипа, %

Антропометрический статус	Подгруппы СШТ с вариантами кариотипа				Статистическая значимость
	1	2	3	4	
	45,X, n=41	Мозаицизм, n=13	iso-Xq, n=12	Структурные аномалии Х хромосомы, n=19	
Избыток массы тела	24,39	7,69	50,00	26,32	χ^2=46,02; p<0,001
Ожирение	4,88	7,69	8,33	5,26	χ^2=1,46; p>0,05
Частота ожирения и избытка массы тела	29,27	15,38	58,33	31,58	χ^2=43,29; p<0,001

Не отмечено значимых различий SDS ИМТ в подгруппах детей с разными вариантами кариотипа (p>0,05). Установлено достоверное повышение этого показателя в исследуемых подгруппах пациенток с СШТ в сравнении с группой контроля (p<0,001), за исключением подгруппы с мозаичным вариантом кариотипа (U=413,0; p=0,502).

Выявлены более высокие значения процентного содержания ОЖМ (39,70 (35,30; 46,70)% vs. 29,15 (25,63; 37,10)%, U=287,5; p<0,001), количественного содержания ОЖМ (18,98 (12,31; 19,71) кг vs. 12,16 (7,94; 17,18) кг, U=478,0; p=0,044) и ИЖМ (7,26 (5,61; 9,19) кг/м^2 vs. 4,65 (3,67; 6,37) кг/м^2, U=278,0; p<0,001) в подгруппе девочек со структурными аномалиями Х-хромосомы в сравнении с пациентками контрольной группы. Процентное содержание ОЖМ (35,50 (30,15; 39,65)% vs. 29,15 (25,63; 37,10)%, U=1051,5; p=0,011) и ИЖМ (6,21 (4,67; 8,43) кг/м2 vs. 4,65 (3,67; 6,37) кг/м2, U=980,0; p=0,003) достоверно отличались от контрольной группы в подгруппе девочек с моносомией Х. Достоверных отличий указанных показателей в других исследуемых подгруппах в сравнении с контролем не установлено. Наиболее значимые различия показателей количественного (p=0,009) и процентного (p=0,024) содержания ОЖМ и ИЖМ (p=0,013) выявлены между пациентками из подгрупп со структурными аномалиями Х хромосомы и мозаичным вариантом кариотипа.

В подгруппе пациенток со структурными аномалиями Х хромосомы установлены достоверно более высокие показатели индекса центрального ожирения АР/ГР в сравнении с группой контроля (0,88 (0,76; 0,98) vs. 0,73 (0,63; 0,86), U=326,0; p<0,001) и с подгруппами с мозаичными вариантами кариотипа (0,88 (0,76; 0,98) vs. 0,72 (0,62; 0,87), U=67,0; p=0,03) и изохромосомой Х (0,88 (0,76; 0,98) vs. 0,79 (0,59; 0,85), U=59,0; p=0,026), что указывает на тенденцию к абдоминальному распределению жировой массы у детей данной подгруппы.

С помощью корреляционного анализа определена связь анализируемых показателей с возрастом пациенток. Подтверждена достоверная взаимосвязь значений ИМТ (ρ=0,435; p=0,003), процентного (ρ=0,346; p=0,022) и количественного (ρ=0,555; p=0,0001) содержания ОЖМ, ИЖМ (ρ=0,41; p=0,006), индекса АР/ГР (ρ=0,426; p=0,004) с возрастом в подгруппе допубертата с СШТ. Среди пациенток с СШТ подгруппы пубертата и в подгруппах контроля указанная взаимосвязь не выявлена.

По нашему мнению, выявленные изменения параметров состава тела у детей с СШТ могут свидетельствовать об избыточном накоплении жировой массы в условиях дефицита эстрогенов у девочек с СШТ подгруппы допубертата, тогда как в условиях повышения уровня эстрогенов на фоне пубертатного развития исследуемые показатели становятся сопоставимыми с таковыми у девочек контрольной подгруппы.

Анализ биохимических и гормональных показателей метаболического статуса девочек с СШТ показал достоверное повышение уровня инсулина (p=0,011), HOMA-IR (p=0,039), ТГ (p=0,007) и КА (p=0,03) в сравнении с группой контроля (таблица 3). Гиперинсулинемия, инсулинорезистентнось и дислипидемия являются основными компонентами метаболического синдрома, ассоциированного с высоким риском сахарного диабета 2 типа, ранним прогрессированием атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний.

Таблица 3 – Лабораторные показатели метаболического статуса у пациенток с СШТ, Me (LQ;UQ)

Параметр	Группа СШТ, n=85	Группа контроля, n=72	Статистическая значимость
Глюкоза, ммоль/л	4,87 (4,57; 5,34)	5,07 (4,78; 5,36)	U=2169,5; p=0,110
Инсулин, мкЕд/мл	9,35 (6,77; 13,30)	6,95 (3,84; 10,62)	U=1626,0; p=0,011
HOMA-IR	1,99 (1,38; 2,90)	1,48 (0,82; 2,62)	U=1678,0; p=0,039
HвA1c, %	5,25 (5,00; 5,45)	5,20 (4,97; 5,49)	U=2560,0; p=0,554
ОХ, ммоль/л	4,61 (4,11; 5,26)	4,37 (3,95; 4,93)	U=2342,5; p=0,153
ТГ, ммоль/л	0,86 (0,66; 1,06)	0,69 (0,54; 0,90)	U=1531,0; p=0,007
ЛПВП, ммоль/л	1,54 (1,35; 1,91)	1,61 (1,46; 1,93)	U=2189,0; p=0,149
ЛПНП, ммоль/л	2,65 (2,16; 3,20)	2,57 (2,13; 2,92)	U=1247,0; p=0,319
КА	1,86 (1,54; 2,53)	1,67 (1,39; 2,14)	U=1982,5; p=0,03

Более высокие значения HOMA-IR выявлены в подгруппе пациенток со структурными аномалиями Х хромосомы в сравнении с подгруппой с мозаичными вариантами кариотипа (p=0,021). Достоверных различий других лабораторных показателей метаболического статуса в подгруппах пациенток с СШТ с разными вариантами кариотипа не установлено.

В подгруппе пациенток с СШТ со структурными аномалиями Х хромосомы выявлены достоверно более высокие уровни инсулина (p=0,002), ТГ (p=0,028), значения HOMA-IR (p=0,005) по сравнению с группой контроля. Содержание ТГ в сыворотке крови достоверно отличалось от контрольных показателей также в подгруппах СШТ с моносомией Х (p=0,03) и изохромосомой Х (p=0,028).

Анализ показателей липидного спектра у пациенток с СШТ из подгруппы допубертата свидетельствовал о достоверном повышении уровней ТГ (p=0,001), ЛПНП (p=0,026) и КА (p=0,0001) и снижении уровня ЛПВП (p=0,044) в сравнении с девочками контрольной подгруппы. В подгруппе пубертата с СШТ в сравнении с контрольной подгруппой достоверных различий показателей липидограммы не установлено.

Достоверное снижение уровней ТГ (p=0,048), ЛПНП (p=0,032), КА (p=0,003) отмечено у пациенток с СШТ в подгруппе пубертата в сравнении с допубертатными девочками.

Полученные нами результаты исследования метаболического статуса свидетельствовали об отсутствии различий по уровням гликемии натощак и HвA1c в подгруппах пациенток с СШТ допубертата и пубертата и в сравнении со сверстницами контрольных подгруппы.

У девочек с СШТ в подгруппе допубертата отмечены достоверно более высокие уровни инсулина (p=0,01) и HOMA-IR (p=0,009) в сравнении с подгруппой контроля. В исследуемой подгруппе пубертата статистически значимых изменений углеводного обмена в сравнении с контрольной подгруппой не установлено. Значения инсулина и HOMA-IR достоверно отличались в подгруппах допубертата и пубертата как у девочек с СШТ, так и в группе контроля (p<0,05).

Выводы:

1. По результатам проведенного исследования избыток массы тела и ожирение выявлены у 27/85 (31,8%) девочек исследуемой группы. Достоверное повышение по сравнению с контрольной группой процентного содержания ОЖМ (p=0,002) и ИЖМ

(p<0,0001), более высокие показатели индекса центрального ожирения АР/ГР (p=0,011) у пациенток с СШТ являются предикторами формирования метаболических нарушений. Анализ лабораторных показателей метаболического статуса девочек с СШТ показал достоверное повышение уровня инсулина (p=0,011), HOMA-IR (p=0,039), ТГ (p=0,007) и КА (p=0,03) в сравнении с контролем.

2. Ожирение и избыток массы тела в подгруппе пациенток с мозаичным вариантом кариотипа имели место реже, чем в других подгруппах (χ^2=43,29, p<0,001). Повышенные значения процентного (p<0,001) и количественного содержания ОЖМ (p=0,044), ИЖМ (p<0,001), индекса центрального ожирения АР/ГР (p<0,0001), достоверно более высокие уровни инсулина (p=0,002), ТГ (p=0,028), значения HOMA-IR (p=0,005) отмечены в подгруппе девочек со структурными аномалиями Х-хромосомы.

3. Установлена достоверная взаимосвязь значений ИМТ (ρ=0,435; p=0,003) процентного (ρ=0,346; p=0,022) и количественного (ρ=0,555; p=0,0001) содержания ОЖМ, ИЖМ (ρ=0,41; p=0,006), индекса АР/ГР (ρ=0,426; p=0,004) с возрастом в подгруппе пациенток с СШТ допубертата. Анализ лабораторных показателей метаболического статуса свидетельствовал о достоверном повышении уровней ТГ (p=0,001), ЛПНП (p=0,026), инсулина (p=0,01), HOMA-IR (p=0,009) и снижении уровня ЛПВП (p=0,044) у пациенток с СШТ подгруппы допубертата в сравнении с девочками контрольной подгруппы, что может свидетельствовать о формировании метаболических нарушений в условиях дефицита эстрогенов.

Литература

1. Bannink, E.M., Long-term follow-up of GH-treated girls with Turner syndrome: BMI, blood pressure, body proportions / E.M. Bannink, R.L. van der Palen, P.G. Mulder & S.M. de Muinck Keizer-Schrama // Hormone Research. – 2009. – Vol. 71. – P. 336–342.

2. Lebenthal, Y., The Natural History of Metabolic Comorbidities in Turner Syndrome from Childhood to Early Adulthood: Comparison between 45,X monosomy and other karyotypes / Y. Lebenthal., S. Levy, E. Sofrin-Drucker, N. Nagelberg, N. Weintrob, S. Shalitin S, L. Lazar // Front Endocrinol (Lausanne). – 2018. – Vol.9. – A27.

3. O'Gorman, C.S., An evaluation of early cardiometabolic risk factors in children and adolescents with Turner syndrome / CS. O'Gorman, C. Syme, J. Lang, TJ. Bradley // Clin Endocrinol (Oxf). – 2013. – Vol. 78. – P. 907–913.

4. Gravholt, C.H., Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting / C.H. Gravholt, N.H. Andersen, G.S. Conway et al. // European Journal of Endocrinology. – 2016. – Vol. 177. – № 3. – P. G1–G70.

METABOLIC STATUS IN CHILDREN WITH TURNER SYNDROME

Peskavaya N.A.[1], Solntsava A.V.[2]

[1] The State Center for Medical Rehabilitation,
[2] Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus

Patients with Turner syndrome (TS) are at increased risk for metabolic disorders. The publication presents the results of our own study, which analyzed the metabolic status in children with various TS karyotypes depending on the Tanner stage (pre-puberty and puberty). Overweight and obesity were detected in 31.8% of girls with TS. Significant increase in the SDS BMI, percentage of total android region fat mass, insulin, HOMA-IR and

triglycerides levels in TS patients compared to the control group are predictors of metabolic disorders. Relationship between BMI values, percentage of total android region fat mass with age in the pre-pubertal TS patients may indicate excessive accumulation of fat mass in conditions of estrogen deficiency.

Keywords: Turner syndrome, children, metabolic disturbances, obesity.

Поступила 15.09.2022

УДК 616.155.194-053.32:618.4-036.8

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АНЕМИИ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ С 34 ПО 36 НЕДЕЛИ ГЕСТАЦИИ

Потапова В.Е.

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

Резюме. Исследование посвящено анемиям у недоношенных новорожденных. В развитии анемии недоношенных имеют значение ряд и физиологических и нефизиологических факторов. Анемии у недоношенных детей характеризуются неоднородностью этиопатогенетических механизмов. В результате установлено, что анемия встречается у 50% детей, рожденных в сроке гестации 34–36 недель, и имеет тенденцию к легкому и среднетяжелому течению. Сделан вывод об участии в патогенезе анемии недоношенных 34–36 недель гестации железодефицитного состояния и недостаточности витаминов в большей степени, чем низкой продукции эритропоэтина, в связи с чем необходима разработка современных методов ее лечения и медицинской профилактики.

Ключевые слова: недоношенный новорожденный, анемия, гемоглобин, эритроцит, гемотрансфузия.

Введение. В настоящее время известны способы диагностики анемии на основе клинических и лабораторных данных. Большинство из них позволяют поставить клинический диагноз. Классическая постановка диагноза анемии предполагает снижение количества эритроцитов, концентрации гемоглобина, изменение показателей MCV, MCH, MCHC. Сразу после рождения постепенное снижение концентрации гемоглобина в той или иной степени отмечается практически у всех новорожденных. Однако гораздо более частое и значительное снижение концентрации гемоглобина, называемое ранней анемией недоношенных (РАН), развивается у недоношенных детей со 2–10-й недели жизни. Скорость снижения гемоглобина и степень выраженности анемии обратно пропорциональна гестационному возрасту и массе тела при рождении. По данным литературы, ранняя анемия недоношенных развивается у 20% с гестационным возрастом 32–34 недели, у 65% – 29–31 недели, у 75 – 100% – 28 недель и меньше. Ранняя анемия недоношенных – наиболее частый вид анемии у новорожденных первых 3 месяцев жизни. Она занимает 1-е место в списке показаний

для гемотрансфузий у детей в этом возрасте [1]. Более 60% недоношенных новорожденных требуют повторных переливаний эритроцитарной массы. В отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных каждый 3-й недоношенный ребенок с тяжелой анемией получает донорские компоненты крови.

В развитии анемии недоношенных имеют значение ряд и физиологических и нефизиологических факторов. Основные причины ее развития: неадекватно низкая продукция эритропоэтина, быстрое увеличение объема циркулирующей крови на фоне большей скорости прироста массы тела по сравнению с доношенными, укороченное время жизни эритроцитов, замедленное переключение синтеза с фетального гемоглобина на гемоглобин А, быстрый зажим пуповины, потери крови при лабораторных исследованиях, неблагоприятные факторы анте- и постнатального периода, перинатальные кровопотери. Кроме того, факторами, способствующими возникновению анемии, наряду с прекращением эритропоэза, являются дефицит железа, фолатов, витамина Е, белка, витамина С, меди, кобальта и других, обеспечивающих всасывание, транспорт, обмен и фиксацию железа в молекуле гема, а также стабильность оболочек и мембран эритроцитов.

Таким образом, патогенез анемии у недоношенных – мультифакторный. Убедительных данных, свидетельствующих о преимущественном влиянии какого-либо из них, – нет [2, 3].

Причиной развития анемии недоношенных у некоторых детей может быть недостаточность фолиевой кислоты, запасы которой у недоношенного новорожденного очень малы. Потребность же в фолиевой кислоте у быстро растущего недоношенного ребенка велика. Депо фолиевой кислоты расходуется обычно в течение 2–4 недель, что ведет к недостаточности этого витамина, усугубляющейся назначением антибиотиков (подавляющих микрофлору кишечника и, следовательно, синтез фолиевой кислоты), и присоединением кишечной инфекции. Особенно быстро развивается недостаточность фолиевой кислоты у недоношенного ребенка при его дефиците у матери во время беременности и в период лактации. При недостатке фолиевой кислоты кроветворение из нормобластического может перейти в мегалобластическое с неэффективным эритропоэзом: мегалобластоз в костном мозге, повышенное внутрикостномозговое разрушение эритроцитов, макроцитоз эритроцитов в крови [2, 6].

У недоношенных детей важную роль в поддержании стабильности эритроцитов играет витамин Е, защищающий мембраны от окисления и участвующий в синтезе гема. Причину повышенного гемолиза эритроцитов объясняют дефицитом витамина Е. Запасы его у недоношенного ребенка при рождении низки: 3 мг при массе 1000 г (у доношенного 20 мг при массе 3500 г), а его всасывание в кишечнике недостаточно. Таким образом, сама недоношенность может быть причиной гиповитаминоза Е. Дефицит витамина Е наблюдается у 86% недоношенных детей. На усвоение витамина Е неблагоприятно влияют асфиксия, родовая травма ЦНС, инфекции, часто встречающиеся у недоношенных детей. Искусственное вскармливание коровьим молоком повышает потребность в витамине Е, а назначение препаратов железа резко увеличивает его расходование. Все это ведет к недостаточности витамина Е в организме недоношенного ребенка первых месяцев жизни, следствием чего является повышенный гемолиз эритроцитов [1, 5, 7].

Показана зависимость между концентрацией гемоглобина и концентрацией тиреоидных гормонов (Т3 и Т4). В условиях относительного дефицита Т3 и Т4, характерного для недоношенных детей, происходит нарушение тех этапов эритропоэза,

которые требуют интенсивного синтеза специфических белков – ферментов, участвующих в образовании гемоглобина [5, 8].

В генезе анемии недоношенных немаловажную роль играют и дефициты многих других необходимых для кроветворения веществ, откладывающихся в депо только в последние 2 месяца беременности: белка, витаминов С, группы В, меди, кобальта, обеспечивающих всасывание, транспорт, обмен и фиксацию железа в молекуле гема, а также стабильность оболочек и мембран эритроцитов [9].

Развитие дефицита железа характерно для поздней анемии недоношенных, после того как масса тела новорожденного удваивается, чаще после 12-й недели жизни.

Наиболее важным патогенетическим фактором развития ранней анемии недоношенных является неадекватно низкая относительно степени тяжести анемии продукция эритропоэтина. Установлено, что с началом самостоятельного дыхания насыщение артериальной крови кислородом увеличивается с 45 до 95%, вследствие чего резко тормозится эритропоэз. Одновременно концентрация эритропоэтина (относительно высокая у плода) снижается до следового количества [7, 10]. Не менее важной причиной низкой продукции эритропоэтина в ответ на анемию у недоношенных детей является место его синтеза: клетки печени менее чувствительны к гипоксии, чем клетки почек [3, 4, 10].

Ответной реакцией организма на снижение оксигенации тканей является появление клинических симптомов, наблюдающихся более чем у 30% детей с гестационным возрастом более 34 недель: тахикардия, связанная с гиперфункцией сердечной деятельности, бледность кожных покровов, объясняющаяся периферическим «шунтированием» с последующей централизацией кровообращения, тахипноэ как проявление повышенного газообмена в легких, снижение мышечного тонуса и двигательной активности, задержка роста и прибавки массы тела (плоская весовая кривая). Это позволяет трактовать раннюю анемию недоношенных не только как состояние адаптации организма, но и отнестись к ней как к заболеванию, требующему серьезного лечения, в отличие от «физиологической анемии», характерной для доношенных новорожденных [3, 9].

Цель исследования: изучить сроки и частоту возникновения анемий у недоношенных детей, рожденных с 34 по 36 недели гестации, и оценить их клинические и лабораторные особенности.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования явились недоношенные новорожденные дети, рожденные с 34 по 36 недели гестации (n=30).

Согласно протоколам МЗ РБ детям проводились следующие диагностические тесты:

– сбор данных анамнеза (анализ течения беременности и родов у матери, акушерско-гинекологического анамнеза и соматического здоровья матери, анализ физического развития, течения периода адаптации новорожденного);

– клиническое обследование по органам и системам;

– стандартные лабораторные методы (общий клинический анализ крови (уровень гемоглобина, количество эритроцитов, гематокритное число, количество ретикулоцитов, цветовой показатель, скорость оседания эритроцитов, количество тромбоцитов, уровень лейкоцитов с подсчетом лейкоцитарной формулы), общий анализ мочи, копрограмма, биохимический анализ крови (глюкоза, билирубин общий, прямой и непрямой, общий белок, альбумин, электролиты, СРБ, креатинин, мочевина);

– морфологическое исследование периферической крови с помощью световой микроскопии.

– инструментальные методы исследования (УЗИ головного мозга, сердца и органов брюшной полости).

Клинико-анамнестическое обследование проводили по общепринятым правилам. Особое внимание уделяли анализу состояния здоровья матери до и во время беременности.

Анализ соматического здоровья включал определение наличия хронических заболеваний у матери и их обострения во время беременности, а также наличие острых инфекционных и неинфекционных заболеваний во время беременности.

Анализ акушерско-гинекологического анамнеза включал:

– определение числа беременностей и родов у матери; исходы предыдущих беременностей;

– наличие гинекологической патологии: эрозии шейки матка, хронические и острые генитальные инфекции до настоящей беременности, врожденные аномалии развития половых органов матери и др.;

– особенности течения настоящей беременности: гестоз первой и второй половины беременности, гестационный сахарный диабет, пиелонефрит беременных, угроза прерывания беременности, истмико-цервикальная недостаточность, многоплодная беременность, выявленные инфекции, передающиеся половым путем и др.;

– особенности течения настоящих родов: длительность первого и второго периодов родов и безводного промежутка, количество и характеристика околоплодных вод, преждевременное излитие околоплодных вод, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, краевое и центральное прикрепление плаценты и связанные с ними кровотечения, обвитие пуповины вокруг шеи плода, оперативное родоразрешение, аномалии родовой деятельности, срок преждевременных родов, аномалии плаценты и пуповины (короткая или длинная пуповина, гипоплазия плаценты и др.).

Анализ развития новорожденного включал определение массы, роста, окружности головы и грудной клетки при рождении, оценку по шкале Апгар на первой и пятой минутах жизни новорожденного, оценку состояния недоношенных по шкале Сильвермана, проводимую кислородотерапию (вспомогательная вентиляция легких, сроки интубации трахеи и искусственной вентиляции легких, длительность ИВЛ, введение препаратов сурфактанта), определение КОС, состояние ребенка при рождении, течение периода адаптации новорожденного.

Клиническое наблюдение за пациентами включало оценку неврологического и соматического статусов.

Статистический анализ результатов исследования был произведен и использованием аналитического пакета Statistica 10.0 (фирма Statsoft Inc.). Для проверки нормальности распределения изучаемых количественных признаков применялся тест Колмогорова-Смирнова, для выявления корреляционных взаимосвязей – ранговый анализ Спирмена. При проверке нормальности распределения выяснилось, что распределение части изучаемых признаков нормальным не является. Соответственно для дальнейшего статистического анализа полученных результатов использовались параметрические (для показателей с нормальным распределением) и

непараметрические (для показателей, не подчиняющихся нормальному распределению) методы анализа. Достоверность различий между группами оценивали с помощью t критерия Стьюдента. Статистически значимыми считались различия и корреляция при значениях $p<0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Мы проанализировали состояние здоровья 30 женщин, родивших 30 недоношенных новорожденного ребенка. Из них 46,6% были первобеременными, 53,3% – повторнобеременными. 6,6% женщин родили благодаря технологиям экстракорпорального оплодотворения.

Средний возраст первородящих составил 28±2,6 год, повторнородящих – 33±4,2 года. У 50% женщин в анамнезе имелись аборты.

60% матерей исследуемой группы относились ко II группе здоровья, 40% – к III. Экстрагенитальная патология имела место у 63,3% беременных. Наиболее распространенными являлись малые аномалии сердца (ДХЛЖ, ФОО), хронический пиелонефрит, нарушение жирового обмена, миопия, эутиреоз, анемия. Также имели место артериальная гипертензия, сахарный диабет, хронический бронхит. 10% беременных страдали никотиновой зависимостью.

Треть беременных до наступления настоящей беременности перенесли одну или несколько генитальных инфекций с наличием клинических проявлений конкретной инфекции.

Осложненное течение беременности наблюдалось у 100% матерей, из них угроза прерывания у 100%, многоводие у 46,6%, маловодие у 20%, задержка внутриутробного развития плода на разных сроках беременности у 50%, хроническая внутриматочная гипоксия плода у 50%, фетоплацентарная недостаточность у 53,3%, истмико-цервикальная недостаточность у 50%, кольпит у 83,3%, гестоз второй половины беременности у 33,3%.

Родоразрешено путем операции кесарево сечение было 70% женщин. У 16,6% – наблюдался длительный безводный период.

Таким образом, фон, на котором протекала настоящая беременность, нельзя считать благополучным. Генитальная и экстрагенитальная патология способствовали преждевременному рождению детей и развитию у них различных патологических процессов.

Состояние здоровья детей исследуемой группы.

В ходе исследования под нашим наблюдением находилось 30 недоношенных новорожденных со сроком гестации 34–36 недель (35±0,89). Дети лечились в педиатрическом отделении для недоношенных детей УЗ «ВОДКЦ», куда переводились из роддомов г. Витебска и ЦРБ Витебской области на 6–14 (7,3 ±0,67) сутки жизни.

Пациенты исследуемой группы при рождении имели вес 1480–2630 г (2070±103,22), длину тела 39–47 см (43,22±0,64), окружность головы 29–34 см (31,45±0,43), окружность грудной клетки 29– 33 см (30,51±0,35). 70% новорожденных детей соответствовали своему гестационному возрасту, у 30% имела место задержка внутриутробного роста: у 20% – I степени, у 10% – II степени.

Кроме антропометрических показателей определялось состояние новорожденных по шкале Апгар и Сильвермана, с последующим определением объема реанимационных мероприятий и показания для перевода на искусственную вентиляцию легких.

Оценка по шкале Апгар на первой минуте жизни от 5 до 8 баллов (6,3±0,34). 20% детей с рождения проводилась ИВЛ, длительность которой варьировала от 0 до 7 суток (3,21±0,35 суток). Оценка по шкале Сильвермана при рождении от 1 до 6 (3,7±0,52).

В клинической картине у обследованных детей доминировали признаки поражение ЦНС, причем ведущим явился синдром угнетения (70%), на втором месте по распространенности синдром гипервозбудимости ЦНС – у 20%. Наряду с поражением ЦНС, наиболее часто в патологический процесс вовлекалась система органов дыхания. У обследованных детей также отмечались врожденные пороки сердца, неонатальная желтуха, вторичная кардиопатия. Всем детям проводилась терапия согласно выставленным диагнозам в соответствии с отраслевыми стандартами.

Из исследуемой группы, по клиническим данным, было выделено две подгруппы: новорожденные с инфекционной патологией и без проявления инфекционного процесса (таблица 1).

Таблица 1 – Характеристика пациентов исследуемой группы

Показатели	Новорожденные с инфекционной патологией (n=13)	Новорожденные без инфекционной патологии (n=17)
Масса тела ребенка	2035,64 (1480–2560)	2245,76 (1690–2630)
Длина тела ребенка	43,31 (39–45)	43,57 (40–47)
Оценка по шкале Апгар на 1 минуте жизни	5,98 (5–7)	6,19 (5–8)
Срок гестации	34,87 (34–36)	35,36 (34–36)

В подгруппе с инфекционной патологией находились дети (n=13) с верифицированными диагнозами «Врожденная пневмония» и «Инфекция, специфичная для перинатального периода». В подгруппе без проявлений инфекционного процесса пациентам (n=17) выставлялись диагнозы «Церебральное нетравматическое кровоизлияние» и «Энцефалопатия новорожденного».

Клинико-морфологическая характеристика анемий у пациентов исследуемой группы.

В неонатальном периоде анемия возникла у 50% детей, у остальных недоношенных анемия диагностирована на 35–48 день жизни. Главными определяющими критериями для постановки диагноза являлись показатели гематокрита и гемоглобина (таблица 2).

Таблица 2 – Динамика уровня эритроцитов, гемоглобина и гематокрита

Показатели	1 день	14 день	28 день	42 день
Эритроциты (10^{12}/л)	6,12±0,28 (4,75–6,77)	5,22±0,23 (3,91–5,8)	4,12±0,08 (3,21–5,65)	3,89±0,18 (2,97–4,89)
Гемоглобин (г/л)	185,35±6,58 (151–226)	168,34±4,69 (132–183)	136,42±3,43 (116–167)	122,14±2,48 (75–154)
Гематокрит	0,56±0,01 (0,35–0,65)	0,46±0,01 (0,34–0,55)	0,42±0,01 (0,31–0,49)	0,37±0,01 (0,26–0,48)

Наиболее тяжело по клиническому проявлению протекала анемия у детей с инфекционной патологией. В данной подгруппе пациентов она развивалась в более ранние сроки (8–20 дни жизни), сопровождалась значительными клиническими проявлениями и, несмотря на проводимую терапию, имела затяжное течения (таблица 3).

Таблица 3 – Особенности течения анемии в зависимости от основной патологии

Показатели	Новорожденные с инфекционной патологией (n=13)	Новорожденные без инфекционной патологии (n=17)
Срок появления анемии (день жизни)	13,4 (8–20)	24,6 (28–48)
Частота гемотрансфузии (%)	33	12

Морфологическая оценка анемии характеризовалась ранним анизоцитозом, снижением показателей среднего объема эритроцита и средней концентрации гемоглобина в эритроците (таблица 4).

Таблица 4 – Морфологическая характеристика анемий обследованных детей

Показатели	1 день	14 день	28 день	42 день
MCV, фл	103–115 (106±2,8)	95–111 (101±2,4)	91–105 (96±3,8)	89–104 (92±2,7)
MCH,пг	36,4±078	34,6±0,74	33,8±0,54	32,3±0,53
MCHC	334±12	333±5	333±4	321±3
Анизоцитоз, %	15,2±0,65	15,8±0,34	14,8±0,36	17,2±0,78

В результате рангового корреляционного анализа по методу Спирмена была выявлена взаимосвязь между показателями гемоглобина, гематокрита, морфологических характеристик эритроцита и анизоцитозом. Так, средняя связь установлена между уровнями MCHC и гематокритом ($r=+0,45$, $p<0,001$), а также между уровнями гемоглобина и анизоцитоза ($r=+0,45$, $p<0,005$) и между анизоцитозом и MCV ($r=+0,7$ $p<0,001$). Слабая взаимосвязь между гематокритом и анизоцитозом ($r=+0,32$, $p<0,01$), MCV и анизоцитозом ($r=+0,26$, $p<0,05$).

Клиническая картина анемий у детей исследуемой группы не была специфичной, так как данное заболевание развивалось на фоне основной комбинированной патологии. Главными проявлениями анемии и сопровождающей ее гемической гипоксии были: тахикардия, тахипноэ, бледность кожных покровов, периоральный и акроцианоз, угнетение ЦНС, задержка роста. При этом у пациентов с инфекционной патологией эти признаки встречались достоверно чаще и сохранялись на фоне терапии дольше, чем у детей без инфекционного преморбидного фона.

Число ретикулоцитов в периферической крови понижалось во всех группах к 14–18 дню жизни вследствие физиологических особенностей эритропоэза новорожденных. Различий в показателях тромбоцитов и лейкоцитов периферической крови у пациентов не было.

Заключение. В результате проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Анемия недоношенных встречается у 50% детей, рожденных в сроке гестации 34 – 36 недель, и имеет тенденцию к легкому и среднетяжелому течению, в связи с чем возникает необходимость в ее коррекции.

2. У недоношенных новорожденных 34–36 недель гестации инфекционная патология является одним из важных факторов в развитии анемии: она протекает тяжелее, возникает в более ранние сроки и имеет более выраженные клинические проявления и затяжной характер.

3. Клиническая картина анемий у обследованных детей не специфична, развивается на фоне основной комбинированной патологии и проявляется признаками

гемической гипоксии, такими как тахикардия, тахипноэ, бледность кожных покровов, периоральный и акроцианоз, угнетение ЦНС, задержка роста.

4. Морфологически анемия у недоношенных 34–36 недель гестации характеризуется анизоцитозом, снижением показателей среднего объема эритроцита и средней концентрации гемоглобина в эритроците.

5. В патогенезе анемии недоношенных 34–36 недель гестации участвует железодефицитное состояние и недостаточность витаминов в большей степени, чем низкая продукция эритропоэтина.

Литература

1. Messer, Y. Erytropoetin and iron in the anemia of prematurity / Y. Messer // Escande B. – TATM. 2009. – P.15 – 17.
2. Widness, J.A. Pathophysiology, Diagnosis, and Prevention of Neonatal Anemia / J.A. Widness // Neo Reviews. – 2010. –T.1 – P.61.
3. Dutta, S. Guidelines for feeding very low birth weight infants / S. Dutta, B. Singh, L. Chessell // Nutrients. – 2015 – 8;7(1). – P.423 – 428.
4. Christensen, R.D. RBC transfusions in the NICU: guidelines, alternatives, outcomes / R.D. Christensen // Program and abstracts of the National Association of Neonatal Nurses 24th Annual Educational Conference. – September 24-27.2008. – Ft. Lauderdale, Florida.
5. Halperin, D. Effects of recombinant human erythropoietin in infants with the anemia of prematurity: a pilot study / D. Halperin // J. Pediatr. – 2009 – № 116. – P. 779 – 786.
6. Goldenberg, R.G. Intrauterine infection and preterm delivery / R.G. Goldenberg, J.C. Hauth., W.W. Andrews // The New England Jornal of Medicine. – 2010. –Vol.18. – P.1500.
7. Juul, S.E. Perinatal Iron Deficiency: Implications for Mothers and Infants / S.E. Juul // Neonatology. – 2019. – 115(3). – P. 269–274. – DOI: 10.1159/000495978/ Pubmed.com
8. Rao, R. Perinatal aspects of iron metabolism / R. Rao, M.K. Georgieff // Acta Paediatr Suppl. – 2002 – 91(438). – P. 124 – 129. – DOI: 10.1111/j.1651-2227.2002/ Pubmed.com
9. Esen, U.I. Iron deficiency anaemia in pregnancy: The role of parenteral iron / U.I. Esen // J Obstet Gynaecol. – 2017 – 37(1). – P. 15–18. – DOI: 10.1080/01443615.2016.1180505/ Pubmed.com
10. Carter, R. Iron deficiency anemia and cognitive function in infancy / R. Carter, J.L. Jacobson, M.J. Burden // Pediatrics. – 2018 – 126 (2). – P. 427–434.

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL FEATURES OF ANAEMIA IN PREMATURE INFANTS BORN FROM 34 TO 36 WEEKS OF GESTATION

Potapova V.E.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus

A study focused on anemia in premature infants. A number of physiological and nonphysiological factors play a role in the development of anemia of prematurity. The aim was to study the timing and frequency of anemia in premature babies born from 34 to 36 weeks of gestation, and to assess their clinical and laboratory characteristics. As a result, it was found that anemia occurs in 50% of children born at a gestational age of 34 to 36 weeks and tends to be mild to moderate. It was concluded that the pathogenesis of anemia in prematurity 34–36 weeks of gestation, iron deficiency and vitamin deficiency, to a greater extent than low erythropoietin production. In connection with which it is necessary to develop modern methods of its treatment and medical prevention.

Key words: premature newborn, anemia, hemoglobin, erythrocyte, blood transfusion.

Поступила 15.09.2022

УДК 613.953.1-053.31-071.3

ОРГАНИЗАЦИЯ ОХРАНЫ И ПОДДЕРЖКИ ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА ПРИ РОЖДЕНИИ В ПЕРИНАТАЛЬНОМ ЦЕНТРЕ

Прилуцкая В.А.

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

Резюме. Грудное вскармливание – наилучший способ предоставления оптимального питания, основа гармоничного развития ребенка. Проведены комплексная оценка и анализ роли грудного вскармливания в формировании здоровья, особенностей и этапов организации поддержки грудного вскармливания новорожденных с различной массой тела при рождении в условиях перинатального центра, эффективности и перспектив внедрения инновационных форм поддержки грудного вскармливания в работу неонатальной службы. Определены объективные причины, затрудняющие использование грудного молока в неонатальных стационарах. Приведены доказательства значимости грудного вскармливания, анкетирования матерей как способа оценки эффективности, персонификации оценки состава грудного молока для младенцев, рожденных преждевременно и с низкой массой тела.

Ключевые слова: грудное вскармливание, перинатальный центр, новорожденные, масса тела, банк грудного молока, анкетирование.

Введение. Социальные изменения в XX веке привели к существенному сокращению распространенности грудного вскармливания во многих странах, но особенно в странах с высоким и растущим уровнем благосостояния. Обеспокоенность по поводу этого снижения привела к широкомасштабным исследованиям по оценке преимуществ грудного вскармливания (ГВ) и механизмов, с помощью которых оно оказывает защитное действие на матерей и детей. Пропаганда грудного вскармливания привела к принятию ВОЗ Международного свода правил сбыта заменителей грудного молока (ГМ) в 1981 году и Инночентийской декларации о грудном вскармливании в 1990 году [1]. В XXI веке сохраняется значимость и актуальность обеспечения грудного вскармливания [2–4].

В 2016 году C.G. Victora и соавторы опубликовали детальный анализ результатов глобальных исследований в области грудного вскармливания, проведенных во всем мире [5]. Проанализировано более тысячи публикаций, оценивающих тренды и преимущества ГВ, кратковременных и долговременных эффектов для матери и ребенка. Показано, что лишь 36% детей в мире имели исключительно грудное вскармливание первые шесть месяцев жизни. Подавляющее большинство женщин могут успешно кормить грудью, истинный дефицит выработки молока встречается у менее 5% [5, 6].

Цель исследования: комплексная оценка и анализ роли грудного вскармливания в формировании здоровья, особенностей и этапов организации поддержки грудного вскармливания новорожденных с различной массой тела при рождении в условиях перинатального центра, эффективности и перспектив внедрения инновационных форм поддержки грудного вскармливания в работу неонатальной службы.

Материалы и методы исследования. Проведен анализ источников научной информации по вопросам организации поддержки грудного вскармливания, включая работу банков грудного молока. В исследование включены источники англоязычных текстовых баз PubMed, Scopus и русскоязычной eLibrary. По запросу «breastfeeding», «newborns», «breast milk», «грудное вскармливание», «новорожденные», «грудное молоко» в базах данных Pubmed обнаружено 1354 публикации. При сужении поиска с использованием дополнительно ключевых слов «perinatal center», «перинатальный центр», приведено 212 источников. В окончательный список включено 43 публикации.

Для изучения динамики становления лактации и эффективности поддержки грудного вскармливания новорождённых нами проведено анкетирование матерей 214 детей. Анкета включала 18 вопросов с несколькими вариантами ответов и комментариев. Сформированы группы: Гр1 – 168 недоношенных детей, среди которых 50 детей с МТ менее1500 г (Гр1а), 42 ребенка с МТ от 1500 до 2000 г (Гр1б), 76 детей с МТ 2000 г и более (Гр1в); Гр2 – 46 доношенных детей. Медиана массы тела Гр1 была 2154 (1315–2470) г, Гр2 – 3540 (3100–3820) г. Частота кесарева сечения в Гр1 – 78,0%, Гр2 – 19,6% ($p<0,001$).

Для анализа особенностей содержания адипокинов и макронутриентов в грудном молоке, оценки их связи с материнскими характеристиками и антропометрическими показателями доношенных и недоношенных новорожденных проведено исследование 35 диад мать–ребенок. Возраст матерей колебался от 20 до 43 лет. Прегравидарный ИМТ был 24,1 (20,2–29,3) кг/м^2. Выделено 2 группы в зависимости от срока родоразрешения женщин: группа А (ГрА) – в сроке 38 (37−40) недель (n=18), группа Б (ГрБ) – в сроке 27 (26−28) недель (n=17). Характеристика матерей и новорожденных обследованных групп представлена в таблице 1. Образцы ГМ собраны на 16 (10–29) сутки жизни младенцев путем сцеживания молока матерями в утреннее время. Содержание белка, жира, лактозы и энергетическую ценность в цельном грудном молоке определяли с использованием анализатора грудного молока Miris HMA. Уровни лептина и адипонектина в обезжиренном молоке определяли методом ИФА.

Таблица 1 – Характеристика матерей и новорожденных обследованных групп, Me (25%–75%)

Показатель	Группа А	Группа Б
Матери		
Возраст, лет	33 (30−35)	32 (27−36)
Прегравидарная масса тела, кг	70,5 (58,0−87,0)	64,0 (54,0−78,5)
Рост, м	1,62 (1,60−1,65)	1,65 (1,61−1,70)
Прегравидарный ИМТ, кг/м^2	27,4 (22,4−33,2)	22,5 (19,3−28,8) *
Гестационная прибавка массы, кг	10,0 (5,5−11,5)	1,5 (1,0−6,0) **
Беременность по счету	2 (1−4)	1 (1−3)
Роды по счету	2 (1−3)	1,0 (1−1)
Новорожденные дети		
Гестационный возраст, недель	38 (37−40)	27 (26−28) ***
Масса тела, г	3360 (2940−3530)	860 (800−890) ***
Z-скор массы тела	0,25 (-0,29–1,09)	-0,46 (-1,08–0,35)
Перцентиль массы тела	59,9 (38,8–86,2)	32,2 (14,0–63,9)
Длина тела, см	51 (50−54)	34 (32−35) ***
Окружность головы, см	34 (33−35)	24 (23−25) ***

Примечание: * – $p<0,05$, ** – $p<0,01$, *** – $p<0,001$ в сравнении с группой 1

Анализ данных проведен с использованием пакета статистических программ Exel, Statistica 10.0. Учитывая распределение ряда признаков в группах исследования отличное от нормального (с учетом критериев Шапиро-Уилка, Колмогорова-Смирнова), использовали непараметрические методы статистики. Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (25-й, 75-й перцентили). Качественные показатели представлены в виде абсолютного значения (n) и доли (%). Сравнение количественных переменных в группах выполнено с использованием критерия Манна-Уитни (U) для независимых выборок, качественных переменных – критерия Пирсона хи-квадрат. При статистически значимых показателях ($p<0,05$) производился расчет отношения шансов (ОШ) и доверительного интервала (95% ДИ). Корреляционную связь между двумя количественными показателями оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r).

Результаты исследования и их обсуждение. К настоящему времени доказательная медицина констатирует, что грудное вскармливание – бесценная инвестиция, неотъемлемая часть репродуктивного цикла, рациональный и безопасный способ обеспечения нутритивных потребностей новорождённых [5, 8–10]. ГВ является одним из основных компонентов базовых технологий неонатального ухода. Раннее прекращение питания женским молоком влечёт за собой статистически значимые риски для здоровья матери и ребенка, а также ведёт к значительным материальным издержкам (высокая стоимость специализированных смесей, бутылочек и т.д.) [4, 5, 11–14]. В то же время достаточная продолжительность ГВ вносит существенный вклад в повышение качества жизни пациентов.

В первые дни после родов залогом успешной лактации и достаточного питания младенца материнским молоком служит правильно организованная помощь женщинам в охране и поддержке ГВ [3, 15, 16]. Однако при очевидной полезности таких программ их внедрение в практику далеко не всегда происходит просто.

Основными принципами грудного вскармливания здоровых доношенных детей являются: обучение персонала, консультирование матери, правильное прикладывание к груди, использование достоверной информации о признаках недостаточного количества ГМ, отсутствие докорма смесью в первые часы и сутки, если нет медицинских показаний [9, 17, 18]. В условиях перинатального центра (ПЦ) для того, чтобы обеспечить полноценное ГВ приходится преодолевать гораздо больше препятствий, чем при вскармливании здорового доношенного новорожденного. Чем выше уровень учреждения здравоохранения и чем больше высокотехнологичных методов лечения, тем сложнее обеспечить ГВ максимально приближенное к естественным условиям. Анализ роли влияющих на оптимизацию вскармливания факторов позволяет выделить материнские и младенческие, биологические и поведенческие причины, что систематизировано в таблице 2.

Таблица 2 – Объективные причины проблем, возникающих при организации грудного вскармливания, в перинатальных центрах [4, 6, 19–25]

Диада	Биологические причины	Поведенческие причины
Мать	Паритет родов	Доминанта лактации
	Вид родоразрешения	Социальная поддержка
	Характер родов	Мотивация
	Индекс массы тела	Опыт грудного вскармливания
	Тяжёлые состояния (эклампсия, массивная кровопотеря, декомпенсация хронических заболеваний внутренних органов, соматические и эндокринные нарушения и др.)	Частота кормлений или сцеживаний
	Инфекционные заболевания (герпетические высыпания на коже груди, гепатит В и С, ОРВИ, коронавирусная инфекция)	Использование заменителей грудного молока, пустышек
	Лактостаз, трещины, кровоточивость, боль при кормлении, патологическое отделяемое из сосков	
	Курение	
	Назначение женщине лекарственных средств, при необходимости применения рекомендуется приостановить или прекратить ГВ	
	Аномалии развития грудной железы, соска, состояние после оперативного лечения, пластической операции на молочных железах	
Ребенок	Масса тела при рождении (менее 2500 г или более 90-го перцентиля (высокая потребность в раннем дебюте питания))	Темперамент
	Гестационный возраст (недоношенность)	Темп сосания
	Врождённые пороки челюстно-лицевого аппарата	
	Рождение двойни или тройни	
	Пребывание новорожденного в ОРИТ	
	Болезни, связанные с нарушениями обмена	
	Хирургические вмешательства в раннем неонатальном периоде	

Основные компоненты и этапы при организации вскармливания новорожденных в перинатальном центре [10, 17]:

1. Консультирование беременной по вопросам ГВ.

Роль женской консультации.

2. Первое прикладывание к груди в родильном зале и последующее ГВ в роддоме.

Выкладывание новорожденного на живот/грудь матери после рождения.

Консультирование по вопросам ГВ в первые дни жизни младенца.

Совместное круглосуточное пребывание матери и новорожденного.

3. Организация ГВ в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных, педиатрических отделениях для новорожденных и недоношенных детей.

Комната для сцеживания ГМ либо прикроватное место для сцеживания.

Использование индивидуального или стационарного молокоотсоса.

Сцеживание молока при совместном пребывании матери и ребенка.

Фортификация грудного молока при вскармливании недоношенных пациентов.

Способы и алгоритмы введения (зонд, ненутритивное сосание, бутылочка, грудь).

4. Консультирование матерей по вопросам ГВ перед выпиской

Обеспечение этих младенцев материнским молоком во многих стационарах ограничено в связи с особенностями становления лактации у матерей и наличием факторов, препятствующих прикладыванию ребенка к груди [15, 26]. Важно подчеркнуть, что, по данным литературы, до трети женщин, рожающих в перинатальных центрах, имеют отсроченный клинический лактогенез [27, 28], нарушения лактационного процесса в виде смещения второй фазы лактогенеза (фазы секреторной активации, начала обильной продукции грудного молока) [8]. Продвижение ГВ успешно при раннем начале вскармливания новорожденных грудным молоком (оптимально – в течение первого часа после рождения), регулярных контактах младенца с матерью («кожа-к-коже»), а при вынужденном раздельном пребывании матери и ребенка несомненна значимость регулярного сцеживания ГМ для сохранения лактации [10, 15, 29].

Критерии эффективности мероприятий, направленных на поддержание ГВ у матерей в условиях перинатальных центров 3–4 уровней [29–31]:

1. Время первого прикладывания к груди или сцеживания. Играет ключевую роль в формировании успешной лактации в будущем.

2. Частота кормлений или сцеживаний. Опорожнение молочных желёз каждые 2–3 ч позволяет обеспечить значимо бóльшую концентрацию пролактина, благодаря чему объём молока выше.

3. Время клинического лактогенеза. Эффективной секреторной активацией считают не менее 20 мл грудного молока в каждой порции в ходе трёх последовательных сцеживаний. Доказано, что отсроченная секреторная активация связана с меньшей продолжительностью последующей лактации.

4. Период для достижения объёма сцеженного молока в 500 мл/сутки за три последовательных дня. Доказано, что достижение такого показателя до 14-х суток жизни ребёнка напрямую связано с продолжительностью и качеством лактации в будущем.

Младенцы, которые рождены в начале-середине третьего триместра беременности, не имеют возможность плацентарной передачи многих нутриентов, создающих соответствующий запас для постнатального периода. Молозиво и грудное молоко является профилактическим терапевтическим средством, защищающим недоношенных пациентов от тяжелого течения некротизирующего энтероколита, бронхолегочной дисплазии, госпитальных инфекций, ретинопатии недоношенных [4, 5, 12, 32]. Факторы, влияющие на грудное вскармливание недоношенных детей, систематизированы на рисунке 1.

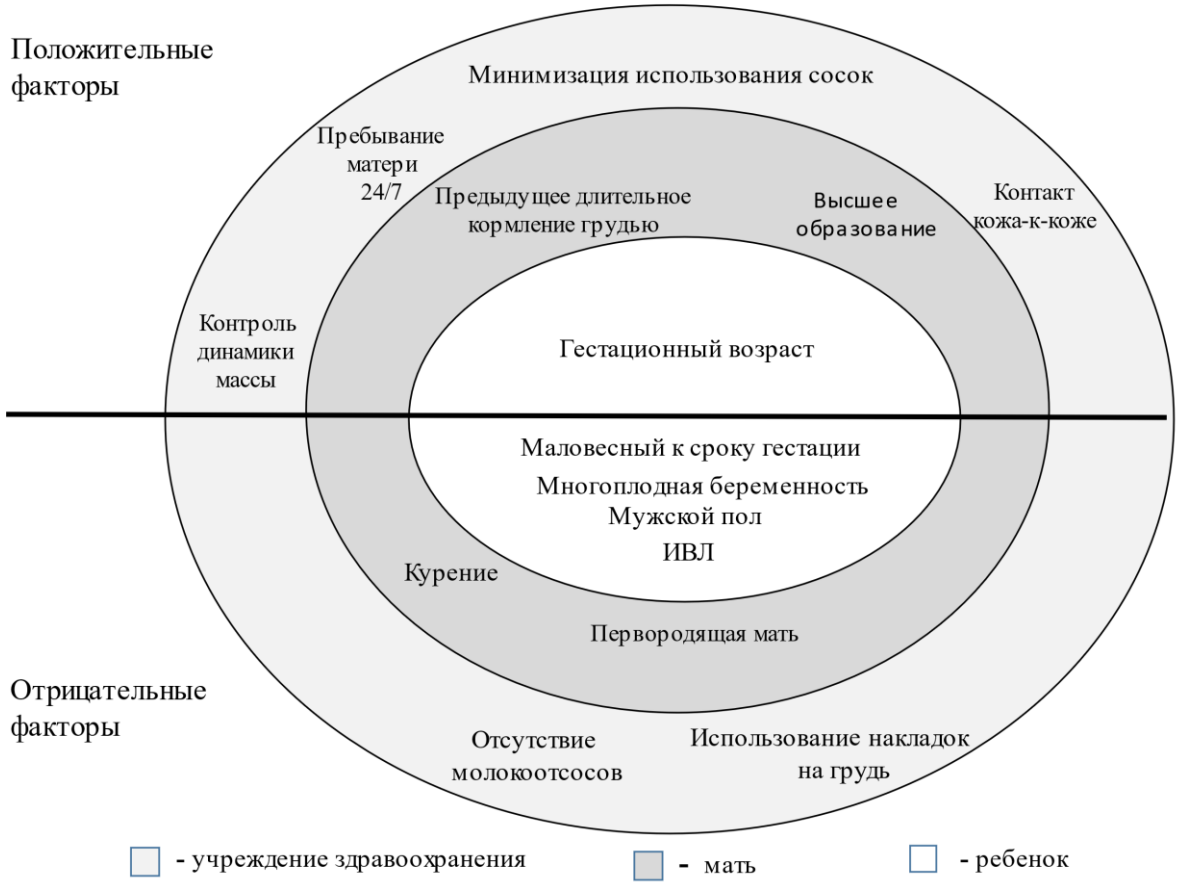


Рисунок 1 – Факторы, влияющие на грудное вскармливание недоношенных детей, с учетом уровня воздействия (ребенок, мать, учреждение здравоохранения) и эффекта

Инициатива ВОЗ/ЮНИСЕФ «Больница, доброжелательная к ребенку» (ИБДР) провозглашена в 1991 году, в 2012−2015 годах разработана и утверждена Нео-ИБДР, содержащая 3 руководящих принципа и 10 шагов успешного ГВ, расширенных и адаптированных для неонатальных отделений, обеспечивающих выхаживание больных и недоношенных младенцев [33, 34]. В 2018 году ВОЗ/ЮНИСЕФ опубликовала пересмотренные рекомендации по поддержке грудного вскармливания в медицинских учреждениях, обслуживающих матерей и новорожденных [17].

Для изучения динамики становления лактации и эффективности поддержки грудного вскармливания новорождённых нами установлено, что во время беременности кормить грудью планировало подавляющее большинство женщин (98,5%). Планируемая продолжительность грудного вскармливания детей по результатам анкетирования матерей колебалась от 4 до 24 месяцев. 55,5% женщин планировало длительность грудного вскармливания до одного года жизни, что отражено на рисунке 2. При внутригрупповом анализе установлено, что до 6 месяцев 15,6% женщин Гр1, от 6 до 12 месяцев 63,3% матерей Гр1 и 71,4% женщин Гр2, более 1 года 21,1% и 28,6% соответственно. Большинство матерей (95%) информированы о пользе продолжительности ГВ, в том числе влиянии на темпы физического развития (77%), снижение риска инфекций (53%) у младенцев и формирование психоэмоциональной связи «мать-ребенок» (62%).

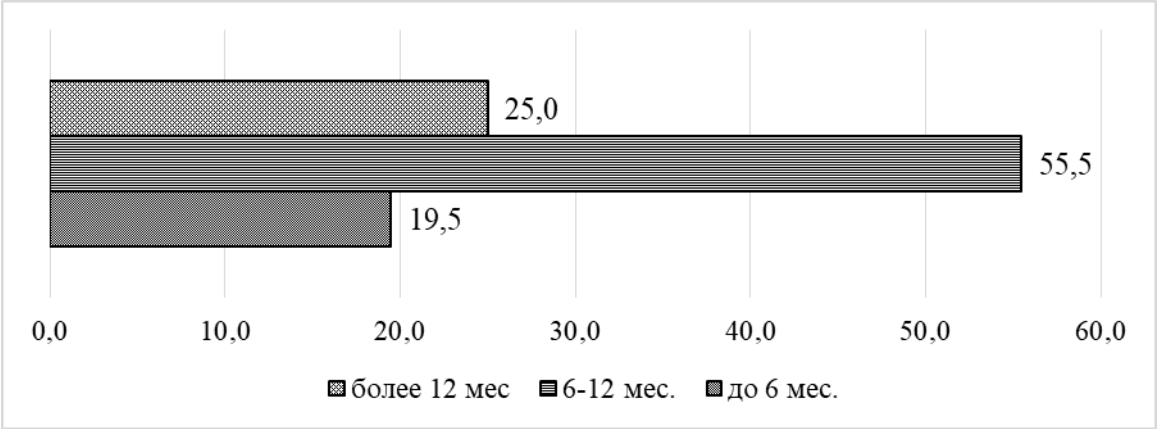


Рисунок 2 – Планируемая продолжительность грудного вскармливания детей по результатам анкетирования матерей, %

Выявлены определенные закономерности вскармливания грудным молоком недоношенных детей с учетом способа родоразрешения их матерей и массы тела новорожденных при рождении. Доля матерей, сцеживавших грудное молоко или молозиво, если ребёнок не сосал грудь, во многом определялась массой тела при рождении, что отражено на рисунке 3.

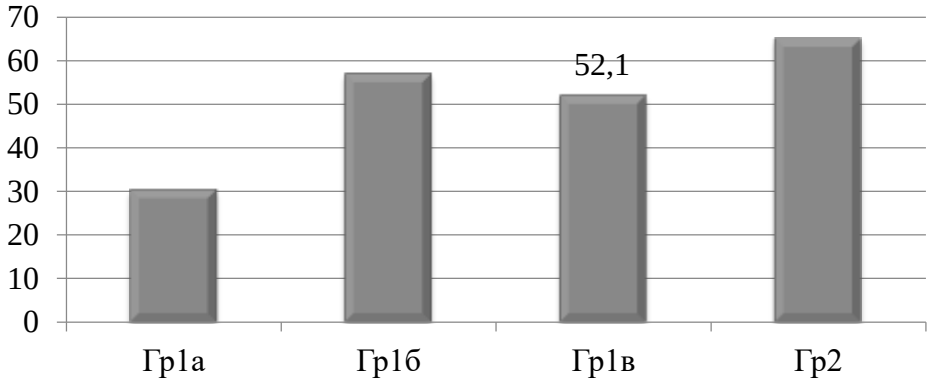


Рисунок 3 – Доля матерей, сцеживавших ГМ/молозиво, если ребёнок не сосал грудь, с учетом массы тела детей при рождении, %

Около 70% матерей констатировали поддержку специалистов ПЦ по организации ГВ. Статистически значимых связей между сроком родоразрешения и обучением основам грудного вскармливания установлено не было, что отражено на рисунке 4. Значимо чаще женщинам, родившим в срок медицинские работники неонатального профиля помогали в прикладывании к груди (91,3% против 57,7%, χ^2=17,9, p<0,001, ОШ=7,69 (95% ДИ 2,64–22,41)).

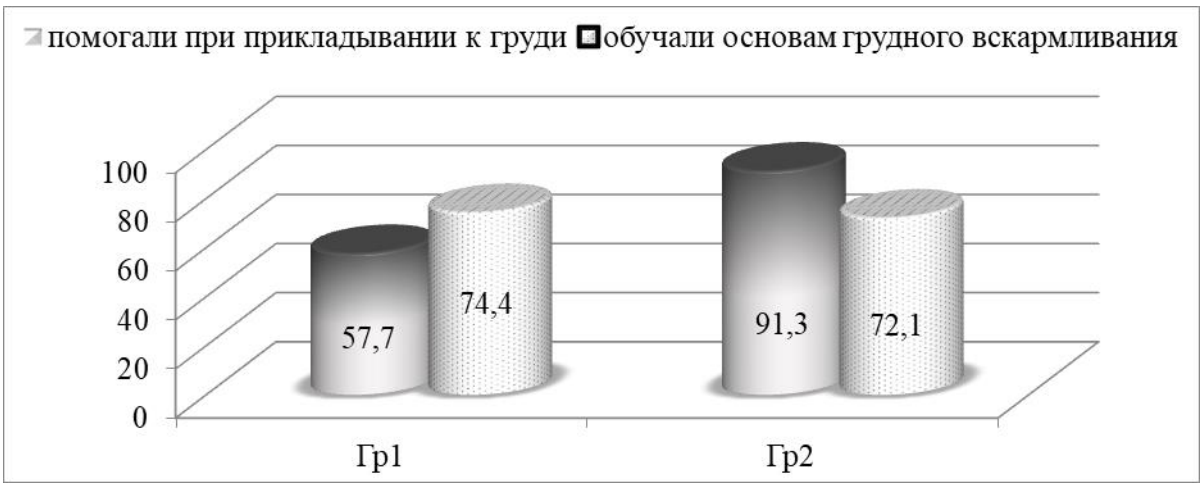


Рисунок 4 – Частота помощи медицинского персонала в правильном прикладывании к груди и в обучении основам грудного вскармливания по результатам анонимного анкетирования матерей, %

Таким образом, большинство женщин знали о преимуществах ГВ и хотели кормить ребёнка грудным молоком, однако рождение недоношенного новорожденного и оперативное родоразрешение привели к трудностям на этапе становления лактации. При работе с данной категорией матерей особое внимание следует уделять сохранению доминанты лактации. Необходим внимательный индивидуальный подход к каждой женщине и её ребёнку с оказанием помощи в правильном прикладывании к груди и сцеживании молока.

В рамках организации и поддержки грудного вскармливания в период с 2015 по 2020 годы нами проведены: разработка и прочтение лекций и семинаров для врачей-неонатологов и медицинских сестер, студентов 6 курса медицинского университета по профилям «педиатрия», «анестезиология, реаниматология и неонатология»; популяризация использования продуктов для кормящих матерей, создания индивидуальных банков ГМ; обоснование использования в случаях объективной необходимости гипоаллергенной формулы в качестве стартовой; обоснование и внедрение в практику специальных приспособлений для кормления ГМ особых категорий младенцев (дополнительных систем кормления, поильника Хабермана, ложечки SoftCup и др.); исследование грудного молока женщин, родившим на сроке менее 28–30 недель, на цитомегаловирусную инфекцию; анкетирование матерей недоношенных об отношении к созданию банков донорского ГМ; ознакомление с опытом внедрения Нео-ИБДР в перинатальных центрах России и Литвы; разработка, обоснование и внедрение в работу основ семейно-ориентированной медицинской помощь новорожденным; создание образовательных программ (школа родителей недоношенных детей), что нашло отражение в 7 рационализаторских предложениях, лекциях, инструкциях и публикациях [11, 24, 36–39].

Для обеспечения грудным молоком младенцев, появившихся на свет преждевременно, поддержки лактации у женщин в условиях родовспомогательных и неонатальных стационаров признаны банки грудного молока [8, 16, 22]. Они существуют в 66 странах мира и обеспечивают питанием примерно 800 тыс. младенцев в год (преимущественно недоношенных). Их число достигло 756. В России активно функционируют 3 банка, расположенных в Москве, Уфе и Челябинске.

В декабре 2022 года в РНПЦ «Мать и дитя» стало функционировать отделение банка грудного молока для новорожденных детей со всем необходимым оборудованием для сцеживания с помощью клинических молокоотсосов; бактериологического тестирования, замораживания и размораживания, пастеризации и анализа качественного состава (белки, жиры. углеводы) грудного молока. Для оценки особенностей содержания адипокинов и макронутриентов в грудном молоке, оценки их связи с материнскими характеристиками и антропометрическими показателями доношенных и недоношенных новорожденных нами проведено исследование проб грудного молока. Интерес к изучению минорных компонентов грудного молока (адипокинов) был обусловлен появившимися в последние годы сведениями об их участии в формировании аппетита и регуляции роста и развития детей [12, 13, 40, 41].

Выявлены статистически значимые различия в содержании жиров и энергетической ценности получаемого грудного молока новорожденными обследованных групп, что отражено в таблице 3. Недоношенные получали в качестве продукта питания ГМ со статистически значимо более высоким содержанием жиров ($p<0,05$) и энергетической ценностью ($p<0,05$). Уровни лептина и адипонектина новорожденных ГрА и ГрБ не различались.

Таблица 3 – Содержание адипокинов, макронутриентов и энергетическая ценность грудного молока в обследованных группах, Me (25%–75%)

Показатель	Группа А	Группа Б
Белок, г/100мл	1,2 (1,1−1,4)	1,2 (1,1−1,4)
Жиры, г/100мл	3,5 (2,2−5,0)	4,7 (4,0−5,2) *
Лактоза, г/100мл	8,0 (7,7−8,3)	8,2 (8,1−8,3)
Энергетическая ценность, ккал/100мл	69,3 (60,3−80,3)	82,4 (76,3−88,7) *
Лептин, нг/мл	0,11 (0,04−0,26)	0,09 (0,04−0,11)
Адипонектин, нг/мл	5,15 (4,02−7,49)	6,01 (4,44−8,36)

Примечание: * – $p<0,05$ в сравнении с группой 1

Корреляционный анализ показал статистически значимую положительную связь сильную – между лептином ГМ и прегравидарными МТ ($r=+0,71$, $p<0,05$), ИМТ ($r=+0,71$, $p<0,05$), МТ ($r=+0,79$, $p<0,05$) женщин накануне срочных родов, умеренную – между лептином ГМ и z-скор МТ ($r=+0,43$, $p<0,05$)и z-скор ДТ ($r=+0,56$, $p<0,05$) доношенных.

Однако уровень лептина грудного молока матерей с прегравидарными избыточной массой или ожирением был значимо выше аналогичного показателя матерей с нормальной массой тела (0,13 (0,09−0,26) нг/мл против 0,08 (0,04−0,11) нг/мл, $U=65,5$, $p=0,035$), что отражено на рисунке 5.

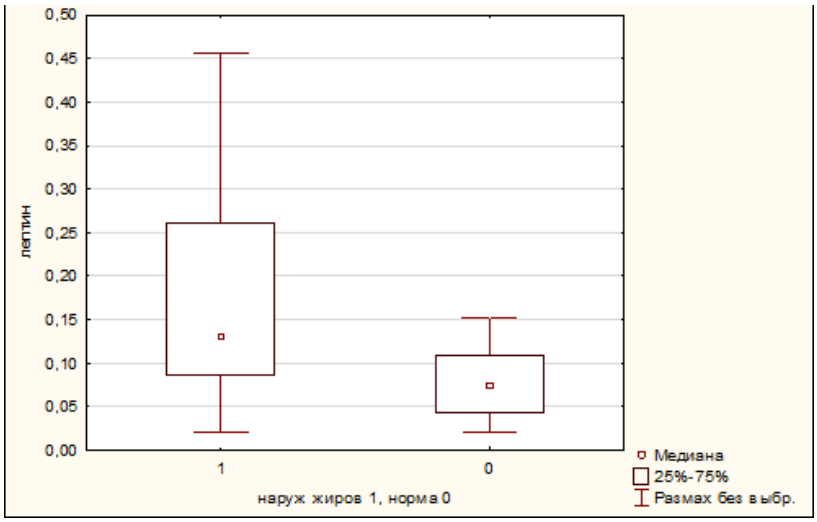


Рисунок 5 – Содержание лептина в грудном молоке женщин, с учетом прегравидарного ИМТ матерей, Me (25%–75%)

Таким образом, применение современных методов оценки макронутриентов и энергетической ценности ГМ позволяет обеспечить персонифицированную стратегию вскармливания как недоношенных, так и доношенных новорожденных. Результаты исследования открывают окно исследовательских и практических возможностей для оптимизации питания глубоконедоношенных детей в стационаре. Выявленные особенности содержания адипокинов и макронутриентов в ГМ, их связь с материнскими характеристиками и антропометрическими показателями новорожденных могут определять долговременную роль материнского молока как фактора метаболического программирования. Необходимы дополнительные исследования для оценки клинической значимости изменений основных компонентов молока на постнатальном этапе, влияния таких изменений на рост и развитие младенцев.

Необогащенное грудное молоко не обеспечивает недоношенных достаточным количеством нутриентов. Европейская ассоциация банков грудного молока рекомендует фортификацию для детей весом ниже 1800 г. Существуют три основных подхода к обогащению [42, 43]. Стандартная фортификация используется в большинстве неонатальных клиник. При контролируемой фортификации дотация нутриентов регулируется в зависимости от метаболического ответа организма ребенка (периодическое измерение уровней мочевины крови, альбумина и т.д.). Целевая регулируемая фортификация, основана на анализе состава грудного молока, дотация белка регулируется путем определения целевого значения белка, регулярных измерений содержания белка в ГМ с использованием экспресс-анализаторов, что стало возможным в современных условиях работы РНПЦ «Мать и дитя», и добавления недостающего количества фортификатора.

Выводы:

1. Значение грудного вскармливания не ограничивается его влиянием на здоровье матери и ребёнка, но и затрагивает социальные и экономические сферы жизни человека, является доступной низкозатратной здоровьеобразующей технологией.

2. Для многих женщин, родивших в перинатальных центрах 3–4 уровней, характерен отсроченный характер клинического лактогенеза с учетом характера экстрагенитальных заболеваний, осложненного течения беременности, частоты оперативного и досрочного родоразрешения.

3. Ключевыми предикторами сложностей при организации ГВ у новорожденных детей являются недоношенность, масса тела при рождении (менее 2500 г или более 90-го перцентиля), врождённые пороки челюстно-лицевого аппарата, многоплодная беременность, перевод пациента в раннем неонатальном периоде в отделение реанимации и интенсивной терапии или отделения вторых этапов выхаживания.

4. Использование современных критериев эффективности мероприятий, направленных на поддержание ГВ у матерей, позволяет объективизировать и мониторировать охрану и поддержку ГВ в условиях перинатальных центров 3–4 уровней.

5. Анкетирование кормящих матерей является практическим инструментом мониторинга ситуации по ГВ в неонатальной службе. Регулярный анализ анкетирования матерей является одним из эффективных способов оптимизации подходов к организации вскармливания новорожденных в условиях перинатального центра.

6. Определение содержания макронутриентов, энергетической ценности и концентрации адипокинов в женском молоке позволяет обеспечивать персонификацию вскармливания и формирование аппетита с учетом гестационного возраста новорожденных и индекса массы тела матерей.

7. Для дальнейшего совершенствования организации и поддержки грудного вскармливания важно материальное и юридическое обеспечение сцеживания и хранения матерью грудного молока в условиях родовспомогательных учреждений и стационаров нашей страны с последующим использованием его для своего ребёнка в ближайшее время или после замораживания, разработка национальной концепции и нормативной базы, создание условий для функционирования банков донорского грудного молока.

Литература

1. Инночентийская декларация по кормлению детей грудного и раннего возраста. – ВОЗ. – Женева. – 1990. – 8 с. – https://www.unicef-irc.org/publications/pdf/declaration_ru_p.pdf

2. Стратегии отечественной неонатологии: вызовы настоящего и взгляд в будущее / Н.Н. Володин [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2022. – Т. 101. – № 1. – С. 8–20.

3. Охрана и поддержка грудного вскармливания для достижения целей устойчивого развития. Аналитический обзор / Л.В. Абольян, В.А. Полесский, У.М. Лебедева [и др.] // Социальные аспекты здоровья населения. – 2020. – Т. 66. – № 6. – С. 10. – doi: 10.21045/2071-5021-2020-66-6-10.

4. Prentice, A.M. Breastfeeding in the Modern World / A.M. Prentice // Ann. Nutr. Metab. – 2022. – Vol. 78, suppl. 2. – P. 29–38.

5. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect / C.G. Victora [et al.] // Lancet. – 2016. – Vol. 387. – P. 475–490.

6. Fair, F.J. Interventions for supporting the initiation and continuation of breastfeeding among women who are overweight or obese / F.J. Fair, G.L. Ford, H. Soltani // Cochrane Database Syst Rev. – 2019. – Vol 9(9). – CD012099. doi: 10.1002/14651858.CD012099.pub2.

7. Del Ciampo, L.A. Breastfeeding and the benefits of lactation for women's health / Del L.A. Ciampo, I.R.L. Del Ciampo // Rev. Bras. Ginecol. Obstet. – 2018. – Vol. 40. – №6. – P. 354–359.

8. Современные возможности грудного вскармливания недоношенных детей в неонатальном стационаре / И.А. Беляева [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2021. – Т. 20. – № 6. – С. 474–483.

9. Пастбина, И.М. Организационные аспекты исключительно грудного вскармливания здоровых новорождённых / И.М. Пастбина, О.А. Игнатова, Л.И. Меньшикова // Социальные аспекты здоровья населения. – 2018. – № 4(62). – С. 7.

10. Организация грудного вскармливания новорождённых в перинатальном центре (клинические рекомендации) / И.И. Рюмина [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2017. – № 4. – С. 149–160.

11. Прилуцкая, В.А. Влияние грудного вскармливания на антропометрические показатели и гормональный статус крупновесных и маловесных детей в динамике первых двух лет жизни / В.А. Прилуцкая, А.В. Сукало // Медицинский журнал. – 2022. – № 2(80). – С. 107–114.

12. Грудное молоко как источник функциональных компонентов и их роль в регуляции роста и развития ребенка / Е.Н. Лебедева [и др.] // Лечение и профилактика. – 2022. – Т. 12. – № 3. – С. 52–63.

13. Украинцев, С.Е. Грудное молоко: возможные механизмы формирования поведения и когнитивных функций ребенка / С.Е. Украинцев, Н.С. Парамонова, И.А. Малеванная // Вопросы современной педиатрии. – 2018. – Т. 17. – № 5. – С. 394–398.

14. Абольян, Л.В., Новикова, С.В. Современный взгляд на грудное вскармливание: эпидемиология и его значение для здоровья матери и ребенка с позиций общественного здоровья // Сеченовский вестник. – 2017. – Т. 27. – № 1. – С. 41–49.

15. Факторы, ассоциированные с исключительно грудным вскармливанием поздних недоношенных детей в неонатальном стационаре: одномоментное исследование / Е.А. Приходько [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2022. – Т. 21. – № 1. – С. 29–35.

16. Крастелева, И.М. Развитие и становление банков грудного молока как основного вектора нутритивной поддержки у новорожденных детей в критических состояниях / И.М. Крастелева, С.А. Васильев // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2022. – Т. 12. – № 3. – С. 309–315.

17. Protecting, promoting, and supporting breastfeeding in facilities providing maternity and newborn services: the revised Baby-friendly Hospital Initiative 2018: Implementation guidance. World Health Organization, UNICEF. – Geneva. 2018. – 47 p.

18. Охрана, поощрение и поддержка практики грудного вскармливания и введение продуктов прикорма / И.Н. Захарова [и др.] // Медицинский совет. – 2021. – № 11. – С. 29–35.

19. Состав грудного молока при ожирении матери: влияние на развитие ребенка / Н. Н. Смирнова [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2022. – Т. 17. – № 1. – С. 167–176.

20. Захарова, И.Н. Как оптимизировать вскармливание детей, рождённых от многоплодной беременности? / И.Н. Захарова, Е.А. Пырьева // StatusPraesens. Педиатрия и неонатология. – 2021. – № 2(78). – С. 48–53.

21. Jacobson, L.T. Effectiveness of a Pilot Breastfeeding Educational Intervention Targeting High BMI Pregnant Women / L.T. Jacobson, R.E. Zackula, K. Lu // Kans. J. Med. – 2020. – Vol. 11. – №13. – P. 219–227.

22. Improving access to lactation consultation and early breast milk use in an outborn NICU / K.T. Leeman [et al.] // Pediatr. Qual. Saf. – 2019. – Vol. 4. – №1. – Art. e130. doi: 10.1097/pq9.0000000000000130.

23. Kalmakoff, S. Predictors of supplementation for breastfed babies in a Baby-Friendly hospital / S. Kalmakoff, A. Gray, S. Baddock // Women and Birth. – 2018. – Vol. 31. – №3. – P. 202–209.

24. Прилуцкая, В.А. Сравнительная характеристика клинических проявлений пищевой аллергии у детей раннего возраста, находившихся на исключительно грудном вскармливании, и получавших адаптированные смеси / В.А. Прилуцкая, А.В. Сукало // Актуальные проблемы педиатрии, детской хирургии и травматологии : материалы Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, 10–11 ноября 2011 года / Отв. ред. Н.С. Парамонова (отв. ред.). – Гродно : ГрГМУ, 2011. – С. 267–271.

25. Прилуцкая, В.А. Сравнительная оценка здоровья крупновесных новорожденных детей / В.А. Прилуцкая, А.В. Сукало // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2022. – Т. 19. – №2. – С. 168–177.

26. Perez-Escamilla, R. Impact of the baby-friendly hospital initiative on breastfeeding and child health outcomes: A systematic review / R. Perez-Escamilla, J.L. Martinez, S. Segura-Perez // Matern. Child Nutr. – 2016. – Vol. 12. – №3. – P. 402–417.

27. Effect of early breast milk expression on milk volume and timing of lactogenesis stage II among mothers of very low birth weight infants: A pilot study / L.A. Parker [et al.] // J. Perinatol. –2012. – Vol. 32. – №3. – P. 205–209.

28. Association between delayed lactogenesis and early milk volume among mothers of preterm infants / X. Yu [et al.] // Asian Nurs. Res. (Korean Soc. Nurs. Sci.). – 2019. – Vol. 13. – №2. – P. 93–98.

29. Ru, X., Huang, X., Feng, Q. Successful full lactation achieved by mothers of preterm infants using exclusive pumping // Front. Pediatr. – 2020. – Vol. 8. – Art. 191. – doi: 10.3389/fped.2020.00191

30. Оленев, А.С. Как организовать междисциплинарную службу эффективной поддержки грудного вскармливания в перинатальном центре? / А.С. Оленев, М.Л. Демичева // StatusPraesens. Педиатрия и неонатология. – 2021. – № 2(78). – С. 32–37.

31. Milk volume at 2 weeks predicts mother's own milk feeding at neonatal intensive care unit discharge for very low birthweight infants / R. Hoban [et al.] // Breastfeed. Med. – 2018. – Vol. 13. – №2. – P. 135–141.

32. Factors associated with exclusive breastfeeding in low birth weight infants at NICU discharge and the start of complementary feeding / K. Mamemoto [et al.] // Asia Pac. J. Clin. Nutr. – 2013. – Vol. 22. – №2. – P. 270–275.

33. Expansion of the ten steps to successful breastfeeding into neonatal intensive care: expert group recommendations for three guiding principles / K.H. Nyqvist [et al.] // J. Hum. Lact. – 2012. – Vol. 28. – № 3. – P. 289–296.

34. Expantion of the Baby-Friendly Hospital Initiative ten steps to successful breastfeeding into neonatal intensive care: expert group recommendations / K.H. Nyqvist [et al.] // J. Hum. Lact. – 2013. – Vol. 29. – № 3. – P. 300–309.

35. Maastrup, R., Haiek, L.N. Compliance with the «Baby-friendly Hospital Initiative for Neonatal Wards» in 36 countries. – URL: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/mcn.12690. (Дата обращения: 19.09.2022).

36. Прилуцкая, В.А. Вскармливание грудным молоком недоношенных детей: мнение матерей / В.А. Прилуцкая, Ю.В. Рожко // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2017. – Т. 7. – № 5. – С. 1042–1045.

37. Прилуцкая, В.А. Оценка практики поддержки грудного вскармливания недоношенных новорожденных в стационарных условиях / В.А. Прилуцкая, Ю.В. Рожко, М.В. Павловец // Детская медицина Северо-Запада. – 2018. – Т. 7. – № 1. – С. 263–264.

38. Комплексный метод медицинской профилактики нарушений физического развития детей с различной массой тела при рождении : инструкция по применению : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 14.04.2017, регистр. № 018-0317 / А.В. Сукало [и др.]. – Минск, 2017. – 16 с. – http://med.by/methods/pdf/018-0317.pdf

39. Метод определения вероятности развития нарушений обмена веществ у новорожденных детей от матерей с сахарным диабетом 1 типа и избыточной массой тела: инструкция по применению : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 11.06.2021, регистр. № 040-0521 / А.В. Сукало [и др.]. – Минск, 2021. – 14 с. – http://med.by/methods/pdf/040-0521.pdf

40. Прилуцкая, В.А. Современные представления о влиянии адипоцитокинов грудного молока на рост и развитие детей первых месяцев жизни (обзор литературы) / В А. Прилуцкая, А В. Солнцева // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2016. – Т. 6. – № 3(45). – С. 367–379.

41. Human Milk Metabolic Hormones: Analytical Methods and Current Understanding / M.A. Suwaydi [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2021. – № 22(16). – Art. 8708. – doi: 10.3390/ijms22168708.

42. Exclusive breastfeeding rates at 6 weeks postpartum as a function of preconception body mass index are not impacted by postpartum obstetrical practices or routines / N.E. Marshall [et al.] // Breastfeed Med. – 2020. – Vol. 15. – №7. – P. 458–464.

43. Грошева, Е. В. Обзор дискуссионных вопросов фортификации грудного молока у недоношенных детей / Е. В. Грошева, В. В. Зубков // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2021. – Т. 9. – № 4(34). – С. 49–57.

ORGANIZATION OF PROTECTION AND SUPPORT OF BREASTFEEDING OF NEWBORN CHILDREN WITH DIFFERENT BIRTH WEIGHT IN THE PERINATAL CENTER

Prylutskaya V.A.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Breastfeeding is the best way to provide optimal nutrition, the basis for the harmonious development of the child. A comprehensive assessment and analysis of the role of breastfeeding in shaping health, the features and stages of organizing breastfeeding support for newborns with different birth weights in a perinatal center, the effectiveness and prospects for introducing innovative forms of breastfeeding support into the work of the neonatal service were carried out. Objective reasons have been identified that make it difficult to use breast milk in neonatal hospitals. Evidence of the importance of breastfeeding, questioning of mothers as a way to assess effectiveness, personalization of the assessment of the composition of breast milk for infants born prematurely and with low body weight are given.

Key words: breastfeeding, perinatal center, newborns, body weight, breast milk bank, questioning.

Поступила 27.10.2022

УДК 616.379-008.64:616-073.175-053.31

ОЦЕНКА ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ ЖЕНЩИНАМИ С РАЗЛИЧНЫМИ ТИПАМИ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Прилуцкая В.А.

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. У женщин с различными типами сахарного диабета (СД) чаще регистрируется осложненное течение беременности и родов, что отражается на течении неонатального периода, состоянии и антропометрическом статусе новорожденных. Цель исследования – оценить особенности физического развития новорожденных детей, рожденных женщинами с различными типами сахарного диабета. Проведена оценка особенностей антропометрических показателей у 335 детей, рожденных женщинами с различными типами сахарного диабета в 2021 году в РНПЦ «Мать и дитя». Выделено 4 группы пациентов неонатального периода: Гр1 – от матерей с СД 1 типа, Гр2 – с СД 2 типа, Гр3 – с гестационным СД, Гр4 – с манифестным СД. Оценка физического развития выполнена с использованием Intergrowth-21st. Масса тела в среднем составила 3410,0±787,71 г. 10,1% детей было с массой тела менее 2500 г, 16,4% – с массой тела 4000 г и более, 4,5% – с массой 4500 г и более. Установлены особенности производных показателей физического развития в зависимости от типа СД матерей и срока гестации новорожденных. Не выявлено значимой ассоциации макросомии с типом СД у матери (p=0,228). Наименьший риск отклонений антропометрических показателей ассоциирован с ГСД у женщин. Крупновесные к сроку гестации новорожденные значимо чаще диагностированы среди детей от матерей с СД1 независимо от гестационного возраста.

Ключевые слова: сахарный диабет, новорожденный, физическое развитие, крупновесный к сроку гестации, макросомия, INTERGROWTH-21st

Введение. Сахарный диабет (СД) признан распространенным заболеванием эндокринной системы, частота которого, по данным литературы, составляет 1–9,5%, и каждые 10–15 лет число больных СД увеличивается более чем в 2 раза [1, 2]. СД осложняет течение 16,7% беременностей, из которых 10,6% приходится на прегестационные варианты (СД 1 и 2 типов), 9,1% – на манифестный (впервые выявленный во время беременности) диабет, 80,3% – на гестационный СД (ГСД) [3].

У 75–85% женщин, страдающих сахарным диабетом, беременность протекает с осложнениями (преэклампсия, анемия, угроза прерывания беременности, плацентарная недостаточность) [4–6]. Одним из значимых гестационных осложнений при СД признана диабетическая фетопатия [7, 8]. СД оказывает отрицательное воздействие не только на течение беременности и развитие плода, но нарушает физическое развитие и адаптацию новорождённых (полицитемия, гипогликемия, затяжной характер желтухи, дыхательные расстройства) [2, 7, 9–11].

Под макросомией принято понимать чрезмерный внутриутробный рост независимо от гестационного возраста (ГВ) и массу тела (МТ) ребенка при рождении 4000 г и более. Фетальная макросомия может развиваться с пропорциональным увеличением всех фетометрических параметров (конституциональный тип) или с

превалированием окружностей груди и живота относительно размеров головки плода (асимметричный тип) [12].

В педиатрической и неонатальной практике термином «крупновесный новорожденный» (большевесный новорожденный) обозначают детей, значение МТ которых более 90-го перцентиля для пола и ГВ [13]. Макросомия ассоциирована с повышенным риском материнских и неонатальных осложнений и является фактором риска оперативного родоразрешения, материнских и неонатальных травматических повреждений [14, 15]. Крупновесность обусловлена конституциональными факторами (крупные родители, мужской пол, этническая принадлежность), особенностями внутриутробной среды во время беременности (ГСД, СД, чрезмерная гестационная прибавка МТ, избыточная МТ и ожирение женщины, пролонгирование беременности) или наследственно-генетическими факторами [15]. Патогенез большевесности новорожденных при прегестационном СД или ГСД у беременной обусловлен материнской и фетальной гипергликемией с последующей секрецией инсулина, инсулиноподобных факторов роста и гормона роста, которые приводят к увеличение фетального гликогена и отложению жира. Большое внимание уделяется вкладу гормонов жировой ткани, особенностям липидного профиля [13, 16].

Цель исследования: оценить особенности физического развития новорожденных детей, рожденных матерями с различными типами сахарного диабета, в зависимости от срока родоразрешения женщин.

Материалы и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ 335 историй развития новорожденных (форма № 097/у) и историй родов (форма № 096/у) всех женщин с различными типами СД, получавших медицинскую помощь в специализированном перинатальном центре РНПЦ «Мать и дитя» в 2021 году. Выделено 4 группы пациентов неонатального периода: Гр1 – от матерей с СД 1 типа (n=76), Гр2 – от матерей с СД 2 типа (n=21), Гр3 – от матерей с гестационным СД (n=229), Гр4 – от матерей с СД, манифестировавшим во время беременности (n=9). Гестационный возраст составил 38,0 [37,0; 39,0] недель, колебался от 25 до 41 недели (рис. 1). Доношенных новорожденных было рождено 274 (81,8%), недоношенных – 61 (18,2%). Среди обследованных было 152 (45,4%) девочки, 183 (54,6%) мальчика.

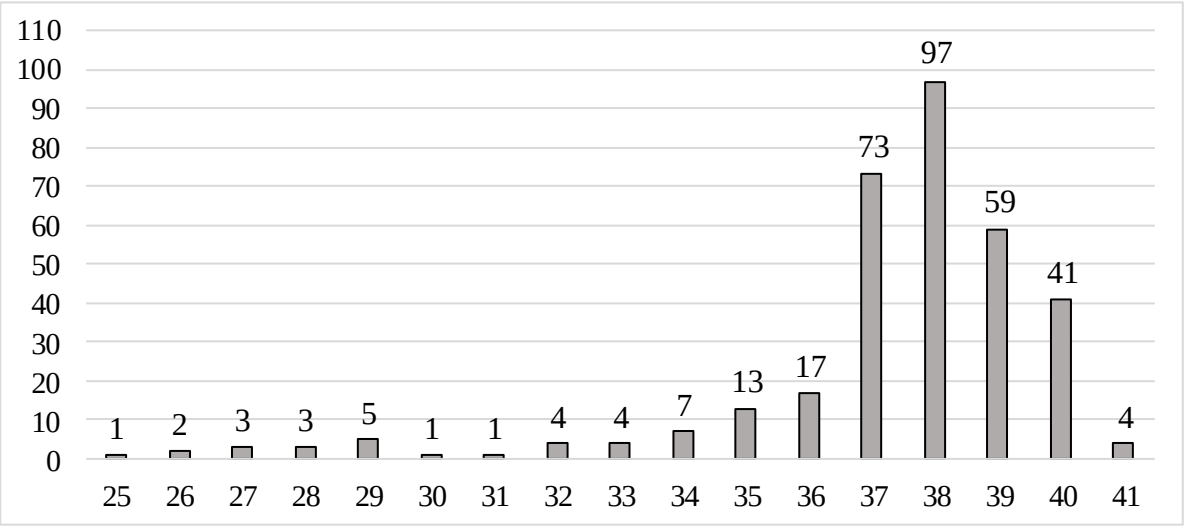


Рисунок 1 – Распределение обследованных детей от матерей с СД с учетом гестационного возраста, абс. число

Младенцы групп наблюдения 1, 2, 3 были рождены в среднем во вторых родах, женщины с манифестным СД имели значение медианы родов, составлявшее 1 (H=9,50, p=0,0234), что отражено в таблице 1.

Таблица 1 – Некоторые анамнестические данные матерей с различными типами сахарного диабета, Me [Q1; Q3]

Показатель	Гр1 n=76	Гр2 n=21	Гр3 n=229	Гр4 n=9	Статистическая значимость различий
Беременность по счету	2 [1; 3]	3 [2; 5]	2 [2; 4]	2 [1; 5]	H=11,71, p=0,0084; z_{1-2}=2,97, p=0,0177
Роды по счету	2 [1; 2]	2 [2; 3]	2 [1; 2]	1 [1; 2]	H=9,50, p=0,0234
Срок беременности, недель	37,0 [36,0; 38,0]	37,0 [36,0; 38,0]	38,0 [37,0; 39,0]	37,0 [27,0; 38,0]	H=51,17, p=0,0000; z_{1-3}=5,91, p=0,0000; z_{2-3}=3,98, p=0,0004; z_{3-4}=2,74, p=0,0367

Примечание: здесь и в таблице 2 отражены только статистически значимые различия.

Оценка физического развития относительно гестационного возраста и пола новорожденного выполнена с использованием программы INTERGROWTH-21st [17]. Масса тела (МТ) новорожденного является маркером пренатального состояния и надежным предиктором здоровья новорожденных детей. Однако данный показатель не отражает гармоничность физического развития новорожденного, не дает информации о процентном отношении жировой ткани в организме. Для оценки пропорциональности состава тела нами дополнительно рассчитаны производные антропометрические показатели [18]:

– масса-ростовой индекс (МРИ, индекс Кетле-I, масса тела (кг) ÷ длина тела (м)),
– индекс массы тела (ИМТ, индекс Кетле-II, масса тела (кг) ÷ (длина тела (м)^2).

При оценке антропометрического статуса также вычисляли показатель z-score, отражающий стандартное отклонение исследуемого показателя от медианы эталонной популяции по отношению к возрасту и полу. Для вычисления z-score и перцентильного распределения соматометрических параметров использовали онлайн калькулятор программы Intergrowth-21st [17].

Статистическую обработку материала выполнили с использованием статистической программы STATISTICA, 10.0. При нормальном распределении величин рассчитывали среднее и его среднеквадратичное отклонение (M±SD). Учитывая распределения некоторых признаков в подгруппах исследования отличное от нормального (с учетом критериев Шапиро-Уилка, Колмогорова-Смирнова), использовали непараметрические методы статистики. Количественные показатели представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размах [Q1; Q3]. Для сравнения нескольких независимых выборок использовали непараметрический критерий Краскела-Уоллиса (H), при обнаружении статистически значимых различий проводили попарные сравнения средних рангов (z). Качественные показатели представлены в виде абсолютного значения и доли (n (%)); для сравнения качественных показателей в группах и подгруппах использовали критерий χ^2 Пирсона, при

количестве ожидаемых наблюдений менее 10 рассчитывали критерий χ^2 с поправкой Йетса, менее 5 – точный критерий Фишера. Статистически значимыми принимали различия при $p<0,05$ [19].

Результаты исследования и их обсуждение. Новорожденные были сопоставимы по гендерному признаку. Девочек в Гр1 было 21 (36,2%), в Гр2 – 24 (36,4%), в Гр3 – 23 (35,4%), в Гр4 – 73 (45,9%), χ^2=4,76, p=0,191). ГВ новорожденных составил 261 [255; 268], 263 [252; 268], 271 [264; 278] и 262 [194; 268] дней соответственно (H=54,12, p=0,0000) и отражает существующую акушерскую тактику более раннего родоразрешения беременных с прегестационными формами СД. В группе матерей с ГСД срок родоразрешения был статистически значимо выше, по сравнению с женщинами с другими формами СД ($z_{1–3}$=6,42, p=0,0000; $z_{2–3}$=3,84, p=0,0007; $z_{3–4}$=2,97, p=0,0316). Важно отметить, что 4 детей из 9 от матерей с манифестным диабетом были рождены преждевременно, трое из которых в сроке 194 суток.

Масса тела 335 обследованных новорожденных варьировала в пределах 600–5340 г, в среднем составила 3410,0±787,71 г. Было 8 (2,4%) новорожденных с МТ при рождении менее 1000 г, 34 (10,1%) детей с массой тела менее 2500 г (низкой массой тела), 55 (16,4%) 4000 г и более (крупной массой тела) и 15 (4,5%) более 4500 г и более (чрезмерно крупной массой тела согласно Международной классификации болезней 10 пересмотра). По данным Государственной статистической отчетности, в Республике Беларусь каждый десятый ребенок рождается с массой тела 4000 г и более, в 2021 году удельный вес фетальной макросомии составил 10,2%. Значения длины тела всей выборки новорожденных от матерей с СД составляли от 31 до 61 см, в среднем – 51,4±4,78 см.

Антропометрические характеристики детей групп наблюдения отражены в таблице 2. Анализ данных таблицы показал, что имеются статистически значимые различия между группами по значениям z-score МТ (H=16,58, p=0,0009; $z_{1–3}$=3,99, p=0,0004), перцентили МТ (H=16,83, p=0,0008; $z_{1–3}$=4,02, p=0,0003), индексу массы тела (H=12,24, p=0,0067; $z_{1–3}$=2,92, p=0,0209; $z_{1–4}$=2,66, p=0,0462), z-score МРИ (H=23,63, p=0,0000; $z_{1–3}$=4,77, p=0,0000) и перцентили МРИ (H=23,63, p=0,0000; $z_{1–3}$=4,77, p=0,0000). Нами не выявлено значимых различий МТ и ДТ у детей, рожденных матерями с СД1, СД2 и ГСД. В исследовании Л.А. Харитоновой и соавт. (2019) продемонстрировано, что показатели веса и роста новорожденных в группах ГСД и СД2 достоверно не отличались между собой, а самыми низкорослыми и легковесными рождались дети у матерей с СД1 [20].

Таблица 2 – Сравнительный анализ прямых и производных антропометрических показателей новорожденных детей от матерей с различными типами сахарного диабета, Me [Q1; Q3]

Показатель	Новорожденные дети				Статистическая значимость различий
	Гр1 n=76	Гр2 n=21	Гр3 n=229	Гр4 n=9	
Срок беременности, дней	261 [255; 268]	263 [252; 268]	271 [264; 278]	262 [194; 268]	H=54,12, p=0,0000; z_{1-3}=6,42, p=0,0000; z_{2-3}=3,84, p=0,0007; z_{3-4}=2,97, p=0,0316
Масса тела (МТ), грамм	3435 [2965; 3970]	3130 [2600; 3650]	3430 [3020; 3780]	2579 [1280; 3480]	H=5,13, p=0,1623
Z-score МТ	1,458 [0,351; 2,362]	0,868 [-0,293; 2,503]	0,733 [-0,078; 1,421]	0,587 [-0,894; 1,879]	H=16,58, p=0,0009; z_{1-3}=3,99, p=0,0004
Перцентили МТ	92,8 [63,7; 99,1]	80,7 [38,5; 99,4]	76,8 [46,1; 92,2]	72,1 [18,6; 97,0]	H=16,83, p=0,0008; z_{1-3}=4,02, p=0,0003
Длина тела (ДТ), см	52,0 [50,0; 54,0]	50,0 [46,0; 53,0]	53,0 [50,0; 54,0]	50,0 [38,0; 52,0]	H=7,01, p=0,0716
Z-score ДТ	2,303 [1,255; 3,110]	1,182 [-0,687; 3,012]	2,086 [1,234; 2,824]	1,464 [0,575; 2,188]	H=3,80, p=0,2839
Перцентили ДТ	98,9 [89,5; 99,9]	88,1 [24,6; 99,9]	98,3 [89,1; 99,8]	92,8 [71,7; 98,6]	H=4,07, p=0,2537
ИМТ, кг/м	12,94 [12,03; 13,81]	12,52 [11,56; 13,46]	12,50 [11,73; 13,07]	10,32 [8,86; 13,08]	H=12,24, p=0,0067; z_{1-3}=2,92, p=0,0209; z_{1-4}=2,66, p=0,0462
МРИ, кг/м	6,63 [6,22; 7,40]	6,26 [5,20; 7,02]	6,52 [5,98; 7,00]	5,16 [3,37; 6,82]	H=6,40, p=0,0937
Z-score МРИ	0,827 [-0,086; 1,709]	0,463 [-0,117; 1,963]	0,136 [-0,556; 0,781	-0,012 [-0,667; 1,116]	H=23,63, p=0,0000; z_{1-3}=4,77, p=0,0000
Перцентили МРИ	79,6 [46,6; 95,6]	67,8 [45,3; 97,5]	55,4 [28,9; 78,2]	49,5 [25,2; 86,8]	H=23,63, p=0,0000; z_{1-3}=4,77, p=0,0000

Распределение новорожденных детей обследованных групп с учетом гестационного возраста при рождении отражено в таблице 3.

Таблица 3 – Распределение новорожденных детей обследованных групп с учетом гестационного возраста при рождении, абс. число, %

Гестационный возраст, недель	Группы новорожденных детей								Все новорожденные n=335	
	Гр1 n=76		Гр2 n=21		Гр3 n=229		Гр4 n=9			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
25	0	–	0	–	1	0,44	0		1	0,30
26	2	2,63	0	–	0	–	0		2	0,60
27	0	–	0	–	0	–	3	33,33	3	0,90
28	1	1,32	1	4,76	1	0,44	0	–	3	0,90
29	0	–	2	9,52	3	1,31	0	–	5	1,49
30	0	–	0	–	1	0,44	0	–	1	0,30
31	0	–	0	–	1	0,44	0	–	1	0,30
32	2	2,63	0	–	2	0,87	0	–	4	1,19
33	0	–	1	4,76	3	1,31	0	–	4	1,19
34	4	5,26	0	–	3	1,31	0		7	2,09
35	4	5,26	1	4,76	7	3,06	1	11,11	13	3,88
36	10	13,16	1	4,76	6	2,62	0	–	17	5,07
37	27	35,53	8	38,10	36	15,72	2	22,22	73	21,79
38	18	23,68	7	33,33	70	30,57	2	22,22	97	28,96
39	7	9,21	0	–	52	22,71	0	–	59	17,61
40	1	1,32	0	–	39	17,03	1	11,11	41	12,24
41	0	–	0	–	4	1,75	0	–	4	1,19
Итого	76	100	21	100	229	100	9	100	335	100

Доля недоношенных новорожденных в Гр1 составила 30,3%, в Гр2 – 28,6%, в Гр3 – 12,2%, в Гр4 – 44,4% (χ^2=19,49, p=0,0002, χ^2_{1-2}=0,02, p=0,8807; χ^2_{1-3}=14,07, p=0,0002; $Fдв_{1-4}$=0,09, p=0,4561; χ^2_{2-3}=4,68, p=0,0305; $Fдв_{2-4}$=0,15, p=0,4311; $Fдв_{3-4}$=0,18, p=0,0190). Следовательно, внутриутробное воздействие прегестационных форм материнского диабета, по-видимому, было связано с большими рисками для потомства недоношенности, что согласуется с результатами когортного исследования L. Kong и соавторов [21].

Доля новорожденных при группировке с учетом сроков гестации при рождении в группах 1–4 представлена на рисунке 2. Повышенный уровень недоношенности был в основном связан с умеренно преждевременными родами.

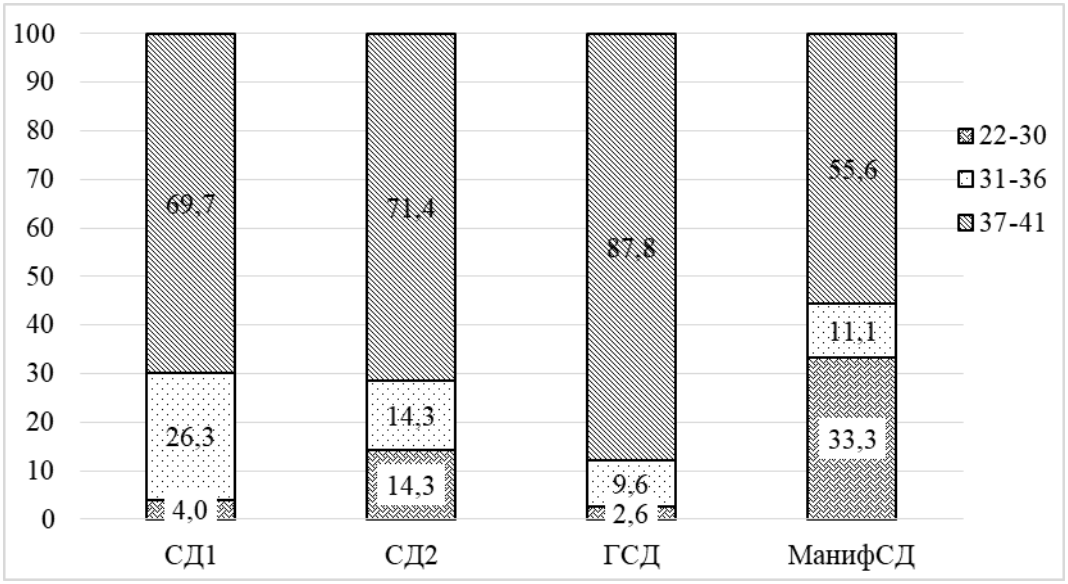


Рисунок 2 – Доля новорожденных со сроками гестации 22–30, 31–36 и 37–41 неделя в группах детей от матерей с различными типами сахарного диабета, %

Доля новорожденных с фетальной макросомией (массой тела при рождении 4000 г и более) в Гр1 составила 22,4%, в Гр2 – 23,8%, в Гр3 – 13,5%, в Гр4 – 22,2% и не имела статистически значимых различий при сравнении (χ^2=4,34, p=0,2280, χ^2_{1-2}=0,02, p=0,8890; χ^2_{1-3}=3,30, p=0,0693; Fод$_{1-4}$=0,00, p=0,6784; χ^2_{2-3}=1,62, p=0,2028; Fод$_{2-4}$=0,02, p=0,6568; Fдв$_{3-4}$=0,05, p=0,3638). Макросомов среди недоношенных новорожденных от матерей с СД1 было 1/23 (4,3%), ГСД – 1/28 (3,6%) (рисунок 3).

Были проанализированы показатели физического развития детей групп наблюдения в зависимости от перцентильного распределения с выделением крупновесных к сроку гестации (КСГ), маловесных к сроку гестации (МСГ) и соответствующих сроку гестации (ССГ) (рисунки 4, 5). Среди общей выборки новорожденных КСГ было 120 (35,8%) детей, МСГ – 12 (3,6%) и ССГ – 203 (60,6%) ребенка. Крупновесными к сроку гестации рождалось 53,3% детей Гр1, 38,1% пациентов ГР2, 28,8% младенцев Гр3 и 44,4% новорожденных Гр4, что представлено на рисунке 4. Маловесными к сроку гестации было 1,3%, 9,5%, 3,1% и 22,2% детей соответственно. Нами установлены статистически значимые различия регистрации крупновесных и маловесных к сроку гестации новорожденных с учетом типа СД у матери (χ^2=30,33, p=0,0000, χ^2_{1-2}=4,82, p=0,0900; χ^2_{1-3}=17,34, p=0,0002; χ^2_{1-4}=10,33, p=0,0057; χ^2_{2-3}=3,46, p=0,1774; χ^2_{2-4}=1,32, p=0,5181; χ^2_{3-4}=10,63, p=0,0049). Вероятность рождения маловесных детей у матерей с диабетической микроангиопатией, плацентарной недостаточностью, преэклампсией, длительным стажем СД констатировали Р.В. Капустин и соавт. [22].

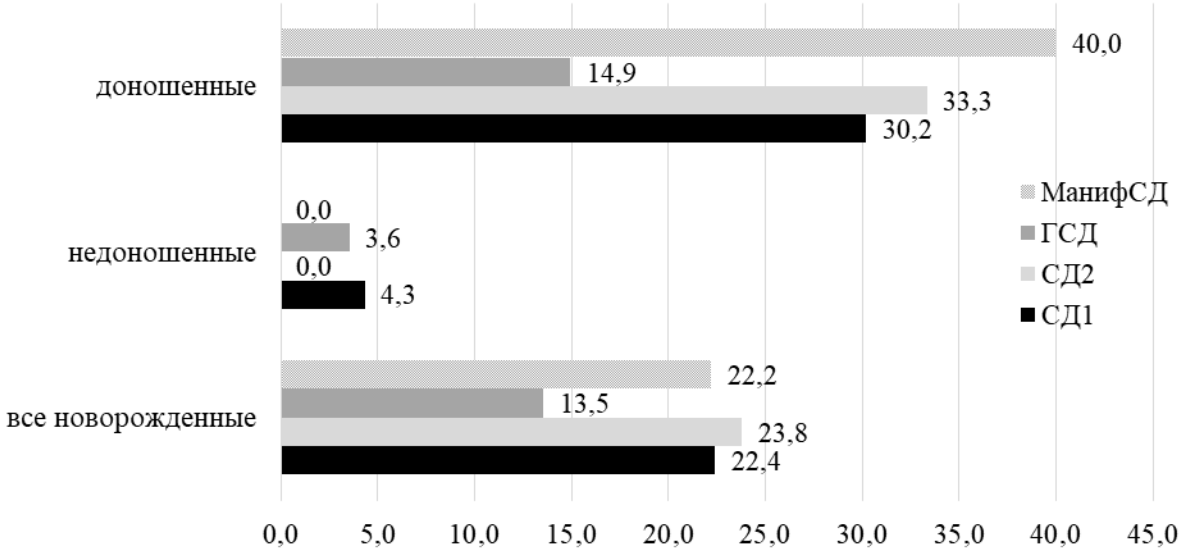


Рисунок 3 – Доля новорожденных с массой тела 4000 г и более в группах доношенных и недоношенных детей и общей выборки младенцев от матерей с различными типами сахарного диабета, %

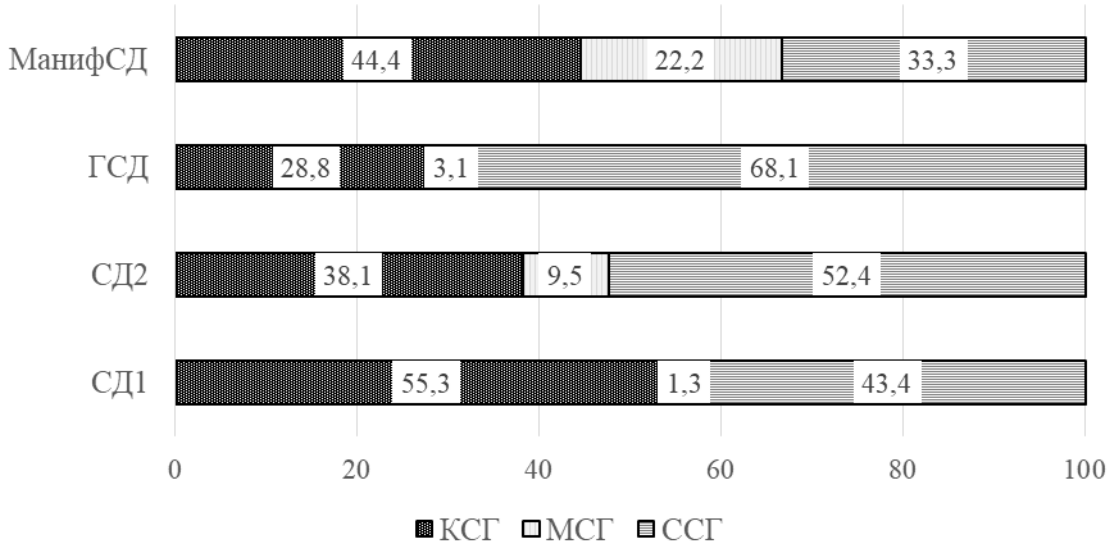


Рисунок 4 – Доля крупновесных, маловесных и соответствующих сроку гестации новорожденных среди общей выборки детей от матерей с различными типами СД, %

Среди недоношенных новорожденных КСГ был 21 (34,3%) ребенок, МСГ – 4 (6,6%), ССГ – 36 (59,0%) младенцев. Выявлены статистически значимые различия долей крупновесных и маловесных к сроку гестации среди недоношенных новорожденных с учетом вида СД у матери (χ^2=20,13, p=0,0026, $\chi^2_{1–2}$=4,06, p=0,1313; $\chi^2_{1–3}$=9,73, p=0,0073; $\chi^2_{1–4}$=13,42, p=0,0012; $\chi^2_{2–3}$=4,48, p=0,1066; $\chi^2_{2–4}$=2,22, p=0,3292; $\chi^2_{3–4}$=8,84, p=0,0121). Среди 9 недоношенных со сроком гестации 25–28 недель 1 (11,1%) ребенок был КСГ, а 2 (22,2%) – маловесными для гестационного возраста. Среди 20 недоношенных со сроком гестации 25–32 недели – 4 (20,0%) и 5 (25,0%) соответственно.

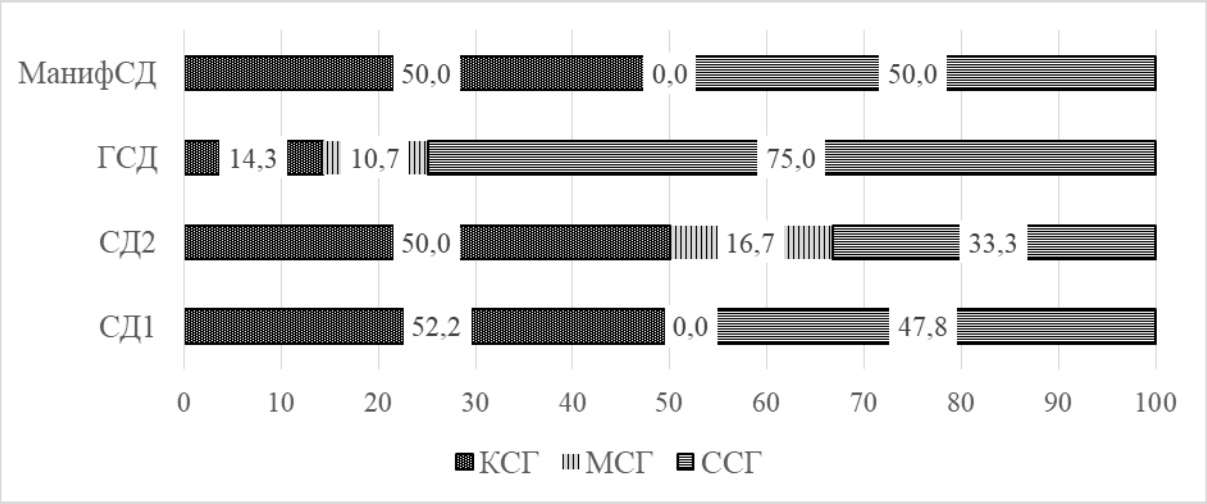


Рисунок 5 – Доля крупновесных, маловесных и соответствующих сроку гестации новорожденных среди недоношенных детей от матерей с различными типами СД, %

Выводы:

1. При оценке влияния различных типов диабета матерей на показатели физического развития новорожденных установлены особенности прямых и производных антропометрических показателей с учетом гестационного возраста младенцев.

2. Выявлены статистически значимые различия производных соматометрических показателей между группами детей, рожденных женщинами с СД 1, СД 2, ГСД и манифестным СД по значениям z-score МТ (p=0,0009), перцентили МТ (p=0,0008), ИМТ (p=0,0067), z-score МРИ (p=0,0000) и перцентили МРИ (p=0,0000).

3. Прямые и производные антропометрические показатели новорожденных в группах прегестационных форм диабета (СД1 и СД2) достоверно не отличаются между собой, что, вероятно, обусловлено длительностью внутриутробного воздействия этих видов нарушений углеводного обмена.

4. Макросомия диагностирована у 16,4% детей, рожденных женщинами с СД, что выше, чем в популяции новорожденных республики (10,2%). Не выявлено значимой ассоциации фетальной макросомии с типом СД у матери (p=0,2280).

5. Внутриутробное воздействие материнского диабета, ассоциировано с большими рисками недоношенности и рождения младенцев крупновесными к сроку гестации. Статистически значимо чаще крупновесные к сроку гестации новорожденные диагностированы среди детей от матерей с СД1, в том числе и среди недоношенных пациентов.

6. Течение беременности на фоне СД, помимо макросомии, может осложниться задержкой роста плода. У 3,6% детей, рожденных от матерей с СД, диагностирована маловесность для гестационного возраста. Маловесные к сроку гестации чаще регистрируются в группе новорожденных от матерей с СД 2 типа.

7. Среди недоношенных с гестационным возрастом 25–28 недель 11,1% детей были крупновесными к сроку гестации, 22,2% – маловесными для гестационного возраста, с гестационным возрастом 25–32 недель – 20,0% и 25,0% соответственно.

Литература

1. Sert, U.Y. Gestational Diabetes Mellitus Screening and Diagnosis / U.Y. Sert, A.S. Ozgu-Erdinc // Adv. Exp. Med. Biol. – 2021. – Vol. 1307. – P. 231–255.

2. Gestational age, birth weight, and perinatal complications in mothers with diabetes and impaired glucose tolerance: Japan Environment and Children's Study cohort / H. Yokomichi, M. Mochizuki, R. Shinohara et al. // PLoS One. – 2022. – Vol. 6. – № 17(6). – Art. e0269610. – doi: 10.1371/journal.pone.0269610.

3. IDF Diabetes Atlas: estimation of global and regional gestational diabetes mellitus prevalence for 2021 by International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group's Criteria / H. Sun, P. Saeedi, S. Karuranga et al. // Diabetes Res. Clin. Pract. – 2022. – Vol. 183. – Art. 109119. – doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119.

4. Особенности углеводного обмена и системы гемостаза при преэклампсии и синдроме задержки роста плода у беременных с гестационным сахарным диабетом / Н.В. Палиева, Т.Л. Боташева, Ю.А. Петров и др. // Акушерство и гинекология. – 2021. – №2. – С. 69–76.

5. Сахарный диабет и репродуктивная система женщины: руководство для врачей / под ред. Э.К. Айламазяна. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 432 с.

6. Azar, M. Management of pregnancy in women with type 1 diabetes / M. Azar, T.J. Lyons // Minerva. Endocrinologica. – 2013. – Vol. 38. – № 4. – P. 339–349.

7. Диабетическая фетопатия – патогенез, прогнозирование, перинатальные и неонатальные исходы / О.И. Мищенко, П.М. Крюков, К.Б. Мозес и др. // Мать и Дитя в Кузбассе. – 2020. – №1(80). – С. 4–9.

8. . Lende, M. Gestational Diabetes: Overview with Emphasis on Medical Management / M. Lende, A. Rijhsinghani // Int. J. Environ Res. Public Health. – 2020. – Vol. 17. – №24. – Art. 9573. – doi: 10.3390/ijerph17249573.

9. Состояние здоровья детей, рожденных от матерей с сахарным диабетом / Л.А. Харитонова, О.В. Папышева, Г.А. Котайш и др. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т.63, № 3. – С. 26–31.

10. Прилуцкая В.А. Респираторные нарушения у детей, рожденных матерями с сахарным диабетом / В.А. Прилуцкая, А.И. Шевцова // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2021. – Т. 11. – № 2. – С. 227–236.

11. Cnattingius, S. Risks of asphyxia-related neonatal complications in offspring of mothers with type 1 or type 2 diabetes: the impact of maternal overweight and obesity / S. Cnattingius, A. Lindam, M. Persson // Diabetologia. – 2017. – Vol. 60. – № 7. – P. 1244–1251.

12. Alekseenkova, E.N. Fetal growth regulation via insulin-like growth factor axis in normal and diabetic pregnancy / E.N. Alekseenkova, S.A. Selkov, R.V. Kapustin // J. Perinat. Med. – 2022. – Vol. 50. – № 7. – P. 947–960.

13. Large-for-gestational-age or macrosomia as a classifier for risk of adverse perinatal outcome: a retrospective cross-sectional study / J. Modzelewski [et al.] // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. – 2021. – Vol. 18. – P. 1–8. – https://doi.org/10.1080/14767058.2021.1887127.

14. Diabetes during pregnancy: a maternal disease complicating the course of pregnancy with long-term deleterious effects on the offspring. A clinical review / A. Oroya [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2021. – Vol. 22. – № 6. – Art. 2965. – https://doi.org/10.3390/ijms22062965.

15. Maternal obesity and occurrence of fetal macrosomia: a systematic review and meta-analysis / L. Gaudet [et al.] // Biomed Res Int. – 2014. – Vol. 2014. – Art. 640291. – https://doi.org/10.1155/2014/640291.

16. Антропометрический и гормональный статус новорожденных от матерей с сахарным диабетом / В.А. Прилуцкая, А.В. Сукало, А.В. Гончарик и др. // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2020. – Т. 19. – № 3. – С. 127–134.

17. The International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.intergrowth21.org.uk.

18. Body mass index and weight-for-length ratio references for infants born at 33–42 weeks gestation: a new tool for anthropometric assessment / S. Davidson, D. Natan, I. Novikov et al. // Clin. Nutr. – 2011. – Vol. 30. – № 5. – P. 634–639.

19. Петри, А. Наглядная медицинская статистика : учеб. пособие / А. Петри, К. Сэбин ; пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. 3-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 216 с.

20. Физическое развитие новорожденных, родившихся от матерей с различными нарушениями углеводного обмена / Л.А. Харитонова, О.В. Папышева, Л.В. Богомаз и др. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – № 1. – С. 88–98.

21. Associations of Maternal Diabetes and Body Mass Index With Offspring Birth Weight and Prematurity / L. Kong, I.A.K. Nilsson, M. Gissler, C. Lavebratt // JAMA Pediatr. – 2019. – Vol. 173. – №4. – P. 371–378.

22. Патофизиология плаценты и плода при сахарном диабете / Р.В. Капустин, А.Р. Оноприйчук, О.Н. Аржанова и др. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2018. – Т.67. – №6. – С. 79–92.

ASSESSMENT OF THE PHYSICAL DEVELOPMENT OF NEWBORN CHILDREN BORN TO WOMEN WITH VARIOUS TYPES OF DIABETES MELLITUS

Prylutskaya V.A.

Belarusian State Medical University,
Minsk, Belarus

In women with various types of diabetes mellitus (DM), a complicated course of pregnancy and childbirth is more often recorded, which affects the course of the neonatal period, the condition and anthropometric status of newborns. The purpose of the study was to evaluate the features of the physical development of newborns born to women with various types of diabetes. An assessment was made of the features of anthropometric indicators in 335 children born to women with various types of diabetes mellitus in 2021 at the Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child». Four groups of patients of the neonatal period were distinguished: Gr1 – from mothers with type 1 DM, Gr2 – with type 2 DM, Gr3 – with gestational DM, Gr4 – with overt DM. Growth assessment was performed using INTERGROWTH-21st. The average body weight was 3410.0±787.71 g. 10.1% of the children weighed less than 2500 g, 16.4% – with a body weight of 4000 g or more, 4.5% – with a body weight of 4500 g and more. The features of derivative indicators of physical development depending on the type of DM in mothers and the gestational age of newborns have been established. There was no significant association of macrosomia with the type of DM in the mother (p=0.2280). The lowest risk of deviations in anthropometric parameters is associated with GDM in women. Newborns who are large for gestational age are significantly more often diagnosed among children from mothers with DM1, regardless of gestational age.

Key words: diabetes mellitus, newborn, physical development, large for gestational age, macrosomia, INTERGROWTH-21st

Поступила 28.10.2022

УДК 616.1-07-053.32-071.3-047.36

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ДИАГНОСТИКИ И МОНИТОРИНГА СОСТОЯНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С ОЧЕНЬ НИЗКОЙ И ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА

Прилуцкая В.А.[1], Бойдак М.П. [2], Иванова Е.В.[2], Улезко Е.А.[2]

[1] Учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет»,
[2] Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. В обзоре систематизированы данные отечественной и инностранной научной литературы о патогенетических аспектах и молекулярных механизмах развития сердца плода, современным методам оценки эхокардиографических маркеров и некоторых лабораторным показателей функционирования сердечно-сосудистой системы у детей, рожденных о экстремально низкой и очень низкой массой тела. Перечислены преимущества и ограничения различных методов диагностики и мониторинга состояния сердечно-сосудистой системы у глубоко недоношенных новорожденных. Важны дальнейшие исследования для патогенетического обоснования современных диагностических, терапевтических и профилактических стратегий у глубоко недоношенных детей с кардио-респираторными нарушениями.

Ключевые слова: новорожденные дети, недоношенные, сердечно-сосудистая система, диагностика, мониторинг, эхокардиография.

Успехи перинатологии и неонатальной реанимации позволили сохранять жизнь и выхаживать глубоко недоношенных детей с экстремально и очень низкой массой тела при рождении. Доказано, что у младенцев, рожденных с массой тела менее 1500 грамм в последствии гораздо больший процент инвалидизации и возникновения различного рода отклонений в состоянии здоровья. Модернизация методик выхаживания новорожденных с очень низкой массой тела (ОНМТ) направлена на снижение отрицательных последствий недоношенности, а разработка и актуализация методов диагностики заболеваний сердечно-сосудистой, центральной нервной и дыхательной систем у таких пациентов является важной задачей системы охраны материнства и детства Республики Беларусь [1].

Качественная и достоверная оценка состояния сердечно-сосудистой системы (ССС) у экстремально недоношенных детей является актуальной проблемой современной неонатологии. В последнее десятилетие наблюдается совершенствование методик оказания кардио-респираторной поддержки детям, рожденным в сроках менее 28–29 недель гестации. Однако это требует разработки точных и достоверных способов оценки функции сердечно-сосудистой системы.

К сожалению, в настоящее время отсутствует «золотой стандарт» оценки функции ССС у пациентов с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ). В литературе описаны вариации методик и референсов для определения тех или иных параметров строения и функции сердца.

Сердечно-сосудистая система недоношенных с ЭНМТ имеет ряд структурных и функциональных отличий от доношенных младенцев, которые необходимо учитывать при проведении обследования новорожденных и которые оказывают существенное

влияние на тактику оказания медицинской помощи. Миокард у таких пациентов имеет более высокую концентрацию воды, удельный вес соединительной ткани в миокарде глубоко недоношенных пациентов гораздо выше, чем у доношенных, что значительно снижает адаптационные резервы сердечно-сосудистой системы в условиях повышения постнагрузки после родов [2]. Преждевременные роды ведут к раннему переключению с гиперпластического паттерна (увеличение количества кардиомиоцитов) на гипертрофический (увеличение кардиомиоцитов в размере), что имеет более отдаленные последствия в виде ремоделирования сердца [3].

Основные предлагаемые методики оценки функции ССС глубоко недоношенных новорожденных условно можно разделить на:

– клинические (оценка частоты сердечных сокращений и частоты дыхания, цвета кожных покровов, симптом бледного пятна, оценка скорости диуреза и т.д.),

– инструментальные (электрокардиография, эхокардиография (ЭХО-КГ) с доплерографией, магнитно-резонансная томография, компьютерная томография, ангиография, эндоваскулярные исследования и т.д.),

– лабораторные (качественная и количественная оценка маркеров поражения миокарда).

Основным инструментальным методом для изучения строения и функции сердца у глубоко недоношенных детей является эхокардиография. Этот метод широко распространен ввиду своей неинвазивности, отсутствия противопоказаний, относительной простоты выполнения и возможности получения информации в режиме реального времени [4, 5]. Ограничением использования эхокардиографии у недоношенных с ЭНМТ являются недостаточность нормативных эхокардиографических данных, отсутствие единого метода индексации параметров (рост, вес, площадь поверхности тела (ППТ)), плохое ультразвуковое окно с недостаточно различимым контуром эндокарда, относительная тахикардия, особенности конфигурации полости левого желудочка (неэллептическая форма) [4, 5, 6, 7, 8].

Согласно точке зрения Американского общества эхокардиографов, Европейского общества неонатологии и Европейской ассоциации эхокардиографов первая эхокардиография у пациента со сроком гестации менее 28–30 недель обязательно должна быть направлена на исключение угрожающих жизни врожденных пороков сердца (ВПС), даже если пренатальное обследование плода такие пороки не прогнозировало [5].

После исключения критических ВПС основными направлениями эхокардиографии у глубоко недоношенных новорожденных детей являются: измерение и оценка размеров полостей и стенок сердца с использованием В-режима и М-режима, оценка трансклапанных потоков с использованием непрерывно-волнового допплера, имульсно-волнового допплера и цветного допплера, определение систолической и диастолической функции левого желудочка (ЛЖ), определение и оценка сердечного выброса, определение систолической и диастолической функции правого желудочка, диагностика и определение гемодинамической значимости персистирующих фетальных коммуникаций, оценка систолического и среднего давления в легочной артерии [4, 7].

Абсолютные размеры желудочков и предсердий, клапанных колец, магистральных сосудов, стенок правого и левого желудочка и межжелудочковой перегородки могут оцениваться с учетом массы тела (МТ) младенца, гестационного возраста и ППТ. В последние годы было проведено несколько крупных исследований структуры сердца глубоко недоношенных младенцев для последующего определения референсных значений морфометрических показателей сердца [5, 6, 8, 9, 10].

Choudhry S. и соавт. (2017) опубликовали данные ретроспективного исследования нормативных эхокардиографических показателей левого желудочка в М-режиме у недоношенных детей с МТ менее двух килограмм. В данном исследовании разработана размерность М-режима левого желудочка и центильные кривые морфологии левого желудочка, индексированные по весу [6].

Lu D.F. и соавт. (2022) опубликовали референсные значения эхокардиографических измерений у недоношенных детей. На основании проведенного ими ретроспективного исследования были выведены нормативы всех размеров сердца и максимальных доплеровских скоростей через митральный и аортальный клапан в зависимости от массы тела, гестационного возраста и ППТ. Авторы считают, что перцентильные таблицы и графики этих эхокардиографических данных могут выступать в роли справочной информации для оценки данных эхокардиографии недоношенных младенцев [8].

Оценка систолической и диастолической функций ЛЖ является важным параметром, измеряемым с помощью эхокардиографии. Раннее выявление снижения систолической функции и диастолической дисфункции левого желудочка помогает диагносцировать неонатальную сердечную недостаточность на начальных этапах постнатальной жизни [4].

Рутинно для определения систолической функции левого желудочка используется метод Teichholz, согласно которому с помощью М-режима вычисляются фракция выброса (ФВ) и фракция укорочения (ФУ) левого желудочка [11]. Однако использование данной методики для младенцев с ЭНМТ зачастую бывает затруднительно ввиду низкого качества получаемого изображения, неэллептической формы левого желудочка, недостаточной подвижности межжелудочковой перегородки, связанной с повышением давления в малом круге кровообращения и незрелостью миокарда [4, 5, 12]. Общепринятыми референсами для оценки ФУ являются пределы от 26% до 46%. ФВ более 55% считается нормальной, от 41% до 55% – слегка сниженной, от 31% до 40% – умеренно сниженной и менее 31% – значительно сниженной [7].

Так же для вычисления ФВ и ФУ левого желудочка используется биплановый метод Simpson. Преимуществами данной методики являются учет особенности геометрии левого желудочка у глубоко недоношенных новорожденных, более точная оценка систолической функции левого желудочка с регионарными аномалиями движения стенок. Однако ограничениями применения данной методики у новорожденных с очень низкой массой тела становится отсутствие хорошего ультразвукового окна, что затрудняет точную визуализацию эндокарда. Референсные значения для методов Simpson и Teichholz совпадают [7].

Lu D.F. и соавт. в своем исследовании так же оценивали ФВ и ФУ левого желудочка методом Teichholz у недоношенных новорожденных, и медиана составила для ФВ 67% (62–73%), для ФУ – 34% (31–38%) [8]. Так же для оценки систолической функции ЛЖ используется индекс производительности миокарда (индекс Tei), который дает представление о нарушении как систолической, так и диастолической функций миокарда левого желудочка [11].

Murase M. и соавт. (2009) опубликовали показатели функционального состояния миокарда правого и левого желудочков у новорожденных детей с очень низкой массой тела (ОНМТ) при рождении. Было обнаружено, что индекс Tei обратно коррелирует с фракцией выброса левого желудочка. Также авторы отметили относительно низкие значения индекса Tei у недоношенных новорожденных в первые часы жизни с

последующим резким ростом показателей в течение первых 24 часов, затем наблюдалось постепенное снижение показателей. Были сделаны выводы, что данные изменения показателей могут быть следствием адаптации кровообращения после рождения и снижением адаптационных ресурсов через 24 часа [13].

Систолическая экскурсия кольца митрального клапана (MAPSE) характеризует функцию только продольно ориентированных мышечных волокон, поэтому не получила широкого распространения для определения систолической функции левого желудочка [11].

Такие методы, как трехмерная ЭХО-КГ и деформационный анализ требуют наличие специального оборудования и сложны в исполнении. Их применения для детей с ОНМТ требует дополнительных исследований.

Неразрывно с сократительной способностью миокарда, определения требует и диастолическая функция ЛЖ. Доплеровские параметры диастолической функции левого желудочка у недоношенных детей приведены в исследовании Schmitz L. и соавт. (2004). Согласно данным исследователей, пиковые скорости трансмитрального кровотока у недоношенных были значительно ниже, чем у доношенных. У недоношенных новорожденных также сохранялась высокая фракция наполнения предсердий (AFF) в течении первых двух месяцев жизни. Время изоволюметрической релаксации не имело статистически значимых различий с учетом гестационного возраста [14].

В последнее десятилетие стало уделяться много внимания использованию тканевой допплерографии для определения систолической и диастолической функции ЛЖ у новорожденных с очень низкой массой тела. Данный метод имеет ряд преимуществ: на полученные показатели не влияет геометрия желудочков и условия нагрузки, парапметры относительно просто получить в режиме реального времени, не требуется дополнительное оборудование.

В 2017 г. Breatnach C.R. и соавт. опубликовали исследование о серийных измерениях функции миокарда с помощью тканевой допплерографии у новорожденных сроком ранее 29 недель гестации. На основании проведенного исследования было сделано заключение, что у данной категории младенцев наблюдается плавное увеличение показателей тканевой допплерографии с увеличением постконцептуального возраста. Авторы установили, что у недоношенных с гемодинамически значимым открытым артериальным протоком (ОАП) показатели тканевой допплерографии левого желудочка были выше, чем у новорожденных без ОАП [15].

В доступной литературе имеются публикации, указывающие, что показатели тканевой допплерографии у недоношенных новорожденных с ОНМТ подвержены значительным изменениям в течении первых 24 часов постнатальной жизни, что может свидетельствовать о том, что в период переключения с эмрионального на неонатальный тип кровообращения миокард глубоко недоношенных новорожденных наиболее уязвим и подвержен риску повреждения [16].

Ограничением использования тканевой допплерографии у недоношенных новорожденных является отсутствие хорошего ультразвукового окна с невозможностью установки корректного угла инсонации [16].

Косвенным показателем функции ЛЖ является сердечный выброс (СВ). Его определение имеет большое клиническое значение. Инвазивное измерение сердечного выброса у недоношенных детей технически невозможно из-за отсутствия устройств подходящего размера [17].

В литературе описано несколько методов определения СВ с помощью эхокардиографии и множество способов измерения диаметров сосудов и скоростей кровотока. Основными методиками измерения сердечного выброса являются измерения на уровне выносящего тракта левого желудочка, на уровне нисходящей аорты и измерение венозного возврата через верхнюю полую вену. Однако измерение сердечного выброса у недоношенных с ОНМТ имеет множество ограничений. Отсутствие хорошего ультразвукового окна затрудняет точное измерение диаметра выносящего тракта, нисходящей аорты или верхней полой вены, а возведение в квадрат этих показателей дает высокую погрешность получаемых результатов [16].

Наиболее простым методом для вычисления сердечного выброса является метод с измерением интеграла линейной скорости потока на уровне выносящего тракта левого желудочка. Референсными значениями для недоношенных новорожденных являются 150–300 мл/кг в минуту. Однако шунтирование крови через овальное окно и ОАП оказывают существенное влияние на получаемые таким методом показатели. По некоторым данным, завышение показателей составляет до 100% [9].

Однако на венозный возврат через верхнюю полую вену (ВПВ) персистирующие фетальные коммуникации влияния не имеют, что делает данную методику более подходящей для измерения СВ у недоношенных новорожденных [12]. Но данный метод так же имеет ряд ограничений. Диаметр ВПВ особенно подвержен погрешностям в измерении с помощью ультразвука, что приводит к значительным колебаниям, так как радиус верхней полой вены при вычислении сердечного выброса возводится в квадрат. В опубликованных справочных показателях для недоношенных новорожденных имеются значительные расхождения. Оценка кровотока в ВПВ имеет высокую вариабельность у одного наблюдателя, а межисследовательская вариабельность достигает, по различным данным, до 56%, что ограничивает широкое применения данного метода [7, 9, 12, 18].

Оценка систолической и диастолической функции правого желудочка (ПЖ) у новорожденных с гестационным возрастом менее 28–32 недель является не менее важной, чем оценка левого желудочка, поскольку кардиореспираторная поддержка, осуществляемая в отделениях интенсивной терапии и реанимации таким пациентам, часто влияет на сосудистое сопротивление в малом круге кровообращения и, как следствие, функцию ПЖ. Так же отмечается, что нарушение функции правого желудочка может привести и к дисфункции левого желудочка [12, 19]. Сложная геометрия правого желудочка затрудняет оценку его систолической и диастолической функций. Наиболее распространенными методиками измерения систолической функции ПЖ являются измерение систолической экскурсии фиброзного кольца трикуспидального клапана (TAPSE) и измерение фракции изменения площади правого желудочка (FAC).

Koestenberger M. и соавт. (2011) опубликовали результаты исследования систолической функции правого желудочка у недоношенных и доношенных новорожденных с указанием референсных значений систолической экскурсии фиброзного кольца трикуспидального клапана. Согласно полученным результатам, среднее значение TAPSE у недоношенных новорожденных на 26 неделе гестации составляет 0,44 см (Z-показатель +/- 2: 0,30–0,59 см). Продольная деформация правого желудочка является основным направлением его сокращения, поэтому TAPSE является достаточно надежным методом определения функции [20].

Результаты оценки функции правого желудочка у недоношенных детей с гестационным возрастом 23–28 недель путем измерения FAC опубликованы в

исследовании Levy PT. и соавт. (2015). Согласно полученным данным фракция изменения площади правого желудочка варьировала от 26% при рождении до 35% к 36 неделям постконцептуального возраста. Однако было отмечено, что изменение площади правого желудочка и его систолической функции в период созревания у недоношенных детей зависят от МТ при рождении и не зависят от гестационного возраста. Ограничением данного метода является то, что одна проекция, в которой проводится измерение, не дает представление о глобальной сократительной функции правого желудочка. Плохая визуализация и повышенная трабекулярность правого желудочка также способствуют увеличению погрешности при измерении FAC [10].

Использование тканевой допплерографии, в частности измерение индекса Tei, так же применяется для оценки систолической функции правого желудочка у недоношенных. Однако вычисление данного показателя для правого желудочка является более трудоёмким процессом, чем для левого, т.к. получить одновременно на одной картинке отображение транспульмонального и транстрехстворчатого потоков невозможно. В опубликованной литературе отмечаются достаточно высокие значения индекса Tei у недоношенных в первые часы жизни, затем небольшой, но достоверный рост данного показателя с последующим снижением в течение 24 часов, что, вероятно, связано с транзиторным снижением функции правого желудочка и ее последующим восстановлением. Так же такие колебания могут объясняться снижением давления в легочной артерии [11, 13]. Референсные значения тканевой допплерографии правого желудочка у недоношенных новорожденных гестационного возраста от 26 недель были опубликованы в 2012 году Koestenberger M. и соавт. [21]. Это дает возможность широко применять данную методику для выявления нарушения систолической и диастолической функций правого желудочка.

Следует отметить, что ни одна из приведенных выше методик оценки функции правого желудочка не является универсальной. Авторы рекомендуют перекрестное использование нескольких способов для снижения количества ошибок [10].

Прямое влияние на функцию правого желудочка имеет повышенное давление в малом круге кровообращения. Диагностика легочной гипертензии у недоношенных пациентов является одной из основных задач трансторакальной эхокардиографии. У таких младенцев лёгочная гипертензия, возникающая на ранних сроках постнатальной жизни, связана с незрелостью и недоразвитием сосудистого русла малого круга кровообращения [22, 23].

С помощью эхокардиографии возможна качественная и количественная оценка легочной гипертензии у недоношенных новорожденных. К качественным методикам относятся: оценка направления протокового и предсердного шунтов, оценка контура межжелудочковой перегородки и контура левого желудочка. По короткой оси сердца левый желудочек в норме имеет ровную, округлую форму. При повышении давления в легочной артерии контур левого желудочка деформируется – межжелудочковая перегородка несколько уплощается. По форме левого желудочка можно приблизительно оценить тяжесть легочной гипертензии: О-образная форма соответствует давлению в малом круге менее 50% от системного, D-образная форма соответствует давлению 50–100% от системного, левый желудочек в форме полумесяца говорит о суперсистемном легочном давлении [18].

Систолическое легочное давление у недоношенных новорожденных можно количественно оценить путем:

– измерение пиковой скорости трикуспидальной регургитации. Оценка надежна и, согласно множеству исследований, имеет высокую корреляцию с методом инвазивного измерения легочного давления [11, 12, 18, 23, 24];

– измерение пиковой скорости потока трансдуктального шунта, которая приблизительно равна разнице систолического системного и легочного давлений [18, 25].

Среднее давление в легочной артерии у недоношенных новорожденных может быть рассчитано с помощью упрощенного уравнения Бернулли путем измерения скорости регургитации на клапане легочной артерии в раннюю диастолу [11]. Анализ спектра кровотока через клапан легочной артерии для диагностики легочной гипертензии широко используется у взрослых, но его применение у недоношенных новорожденных недостаточно изучено. Однако в 2019 г. Patel M.D. и соавт. опубликовали исследование времени ускорения транспульмонального потока у недоношенных новорожденных при рождении и в течении первого года жизни. В данном исследовании были разработаны референсные значения времени акселерации транспульмонального потока в зависимости от массы тела и сроков постнатальной жизни, что позволяет использовать анализ трансклапанного потока в легочной артерии для диагностики легочной гипертензии у недоношенных [22].

Как уже говорилось ранее, эхокардиография является основным инструментальным методом исследования функции ССС глубоко недоношеннных новорожденных. Магнитно-резонансная томография (МРТ) давно используется для изучения строения и функции сердца у взрослых пациентов, однако применение данного метода в неонатологии ограничено относительной толщиной среза (3–5–9 мм), что является неинформативным для крошечных размеров сердца детей с экстремально низкой массой тела [26]. Так же определенные ограничения возникают из-за необходимости задержки дыхания во время исследования, что неосуществимо у данной группы пациентов. Четырехмерная многофазная стационарная визуализация с усилением контраста и ее расширения позволяют создать четырехмерные изображения с изотопным высоким пространственным разрешением без необходимости задержки дыхания и позиционирования среза. Эта методика требует дальнейшего изучения, но является крайне перспективной для применения в неонатологии [27, 28].

В последние десятилетие существенное количество исследований посвящено лабораторным методикам оценки функции сердечно-сосудистой системы недоношенных детей. Выявлено и исследуется множество лабораторных маркеров поражения миокарда. Роль некоторых у недоношенных новорожденных только сейчас изучается и пока не определена [29, 30].

Доказанное повышение уровня 12 биохимических маркеров поражения миокарада у детей с диагносцированной патологией сердечно-сосудистой системы продемонстрирован в публикации Э.А. Юрьевой и соавт., опубликованной в 2016 году [29]. Исследовались такие показатели как N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пропептида, N-концевой фрагмент предсердного натрийуретического пропептида, N-концевой фрагмент эндотелиального натрийуретического пропептида, оксид азота, фактор некроза опухолей альфа, миокардиальная креатинкиназа, лептин, эндотелин, альдостерон, ангиотензин-2, ангиотензинпревращающий фермент и ренин. Анализ вазодилататорных и вазоконстрикторных показателей установил достоверную связь между степенью повышения уровня маркеров и тяжестью сердечной патологии [29].

Креатинфосфокиназа не является узко кардиоспецифическим ферментом, однако измерение ее уровня в сочетании с другими биохимическими показателями повреждения миокарда желательно для определения степени тяжести гипоксического поражения тканей [3131]. Миокардиальная креатинфосфокиназа обладает большей специфичностью в диагностике патологии миокарда, так как является преобладающим изоферментом креатинкиназы в сердечной мышце, однако все равно не является строго кардиоспецифичной. Определение повышенного содержание миокардиальной креатинкиназы у детей с различными сердечными патологиями подтверждает ее диагностическую ценность, т.к. данный изофермент отражает повреждение мышечной ткани [29].

Тропонин представляет собой белковый комплекс, представленный во всех поперечнополосатых мышцах. Его изоформы, такие как сердечный тропонин I и сердечный тропонин T, являются широкоизвестными маркерами поражения сердечной мышцы. В норме концентрация тропонинов в крови очень и очень низкая, но существенно увеличивается даже при небольших объемах повреждения миокарда в течении короткого времени, что доказывает диагностическую значимость определения сердечных тропонинов для диагностики патологии сердца [31].

В исследовании О.А. Ваземиллер и соавт. (2019) доказано, что у 21,9% недоношенных новорожденных на фоне транзиторной ишемии миокарда наблюдается повреждение клеток миокарда. В качестве лабораторного маркера использовалась концентрация тропонина I в крови на первые и седьмые сутки жизни, а в качестве инструментального показателя ишемии – изменения на ЭКГ [32].

Существенно возросло количество проводимых исследований лабораторных показателей поражения миокарда, активно изучаются концентрации натрийуретических пептидов норме и при наличии сердечной патологии, динамика их концентрации в ответ на проводимую терапию [33]. Наибольшее распространение у новорожденных в последние годы приобрело определение уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP), а именно концевого его фрагмента (NT-proBNP). Считается, что для NT-proBNP непроходим гематоплацентарный барьер, поэтому концентрация его в крови новорожденного определяется только состоянием ребенка [2]. Изначально BNP вырабатывается в виде прогормона (proBNP) кардиомиоцитами, а затем расщепляется на активный BNP и неактивный NT-proBNP. Последний является наиболее предпочтительным для оценки, так как его период полувыведения составляет 120 минут, что в 6 раз больше, чем у BNP. Так же NT-proBNP характеризует более высокая молекулярная масса и отсутствие резких суточных колебаний, его концентрация в крови коррелирует со степенью нарушения функции миокарда [34, 35]. Кроме того, доказано значительное повышение уровня NT-proBNP у детей с персистирующей легочной гипертензией и изменение концентрации в сыворотке крови в зависимости от стадии сердечной недостаточности [36].

Доказана высокая корреляция уровня N-концевого натрийуретического пептида B-типа с гемодинамически значимым ОАП у недоношенных. В исследовании, опубликованном Farombi-Oghuvbu I. и соавт., приводятся результаты обследования 49 новорожденных с МТ от 550 до 1950 грамм. Демонстрируется явная зависимость уровня NT-proBNP на третьи сутки постнатальной жизни недоношенных от наличия гемодинамически значимого ОАП, что может использоваться для оценки клинического течения ОАП у этих пациентов [37].

Также изучалась роль уровня NT-prpBNP для ранней оценки сердечно-сосудистой дисфункции у новорожденных с сепсисом, что позволяет использовать рост данного

показателя для ранней диагностики сердечно-сосудистых осложнений и коррекции терапии [38].

Fritz AS. и соавторы опубликовали референсные значения NT-proBNP для недоношенных детей в первые недели их жизни. В данной публикации проанализированы уровни NT-proBNP у различных групп недоношенных пациентов. Было обнаружено, что уровень NT-proBNP на первой неделе постнатальной жизни значительно выше у группы пациентов с гестационным возрастом менее 28 недель, чем с гестационным возрастом от 28 до 31 недель. Также отмечается более высокий уровень NT-proBNP у пациентов с наличием осложнений, связанных с недоношенностью (инфекция, гемодинамически значимый ОАП, легочная гипертензия, внутрижелудочковые кровоизлияния 2 степени и выше и др.) в сравнении с глубоко недоношенными пациентами без данных осложнений [39].

В последние годы стал активно изучаться новый маркер дисфункции сердечно-сосудистой системы-растворимый супрессор онкогенности второго типа (ST2). Рассматривались связь повышения уровня ST2 в сыворотке крови с неблагоприятными исходами у пациентов детского возраста с дилатационной кардиомиопатией, тяжелым сепсисом [30, 40]. В доступной литературе нами не найдено исследований ST2 в когорте недоношенных детей.

Заключение. С каждым годом методики выхаживания недоношенных пациентов на основании мультицентровых рандомизированных научных исследований и результатов реальной клинической практики претерпевают изменения и совершенствуются. Поддержание оптимального состояния кровообращения является ключевым компонентом ухода за недоношенными новорожденными. Обеспечение персонифицированной корректной кардиореспираторной поддержки является одной из приоритетных задач неонатальной реанимации. Ранняя диагностика нарушений сердечно-сосудистой системы позволяет выявить проблему до появления клинической симптоматики, обеспечить коррекцию и назначить терапию своевременно. Опубликованные референсные значения позволяют констатировать возможность более широкого использования эхокардиографии и определения биомаркеров сердечной недостаточности у недоношенных новорожденных. Внедрение современных методик кардиологического обследования глубоко недоношенных новорожденных ограничено относительно небольшим количеством публикаций, касающихся данной группы пациентов, что убедительно обосновывает значимость дальнейшего изучения и разработки алгоритмов оценки состояния сердечно-сосудистой системы у новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ для интеграции в реальную клиническую практику с целью улучшения как краткосрочных и/или долгосрочных результатов.

Литература

1. Перспективные направления научных исследований в области охраны здоровья матери и ребенка / С. А. Васильев [и др.] // Репрод. здоровье. Вост. Европа.– 2021. – Т. 11. – № 5. – С. 557–570.

2. El-Khuffash, A. The Use of N-Terminal-Pro-BNP in Preterm Infants / A. El-Khuffash, E. Molloy // Int. J. of Pediatr. – 2009. – Vol. 2009. – P. 175–216.

3. Dilated hypertrophy: a distinct pattern of cardiac remodeling in preterm infants / N.S. Phad [et al.] // Pediatr. Res. – 2020. – Vol. 87. – № 1. – P. 146–152.

4. Application of Neonatologist Performed Echocardiography in the Assessment and Management of Neonatal Heart Failure unrelated to Congenital Heart Disease / P.T. Levy [et al.] // Pediatr. Res. – 2018. – Vol. 84, suppl. 1. – P. 78–88.

5. Introduction to neonatologist-performed echocardiography / A.M. Groves [et al.] // Pediatr. Res. – 2018. – Vol. 84, suppl. 1. – P. 1–12.

6. Normative Left Ventricular M-Mode Echocardiographic Values in Preterm Infants up to 2 kg / S. Choudhry [et al.] // J. of the Am. Soc. of Echocardiogr. –2017. – Vol. 30. – № 8. – P. 781–789.

7. Echocardiographic Diagnosis and Hemodynamic Evaluation of Patent Ductus Arteriosus in Extremely Low Gestational Age Newborn (ELGAN) Infants / Y. Singh [et al.] // Front. in Pediatr. – 2020. – Vol. 8. – P. 34–39.

8. Reference Values for Point-of-Care Echocardiographic Measurements of Preterm Infants in China / D.F. Lu [et al.] // Front. in Pediatr. – 2022. – Vol. 10. – P. 894152.

9. Роль эхокардиографии, выполненной неонатологом, при оценке и лечении шока у новорожденных / В.П. де Буде [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2018. – № 4. – С. 86–102.

10. Right ventricular function in preterm and term neonates: reference values for right ventricle areas and fractional area of change / P.T Levy [et al.] // J. of the Am. Soc. of Echocardiogr. – 2015. – Vol. 28. – № 5. – P. 559–569.

11. Клайдайтер, У. Детская эхокардиография. Ультразвуковое исследование сердца у детей. Ультразвуковая диагностика врожденных пороков сердца : пер. с нем. / У. Клайдайтер, Р. Далла Поцца, Н.А. Хаас. – М. : МЕДпресс-информ, 2022. – 419 с.

12. Клайнман, Ч.С. Гемодинамика и кардиология. Проблемы и противоречия в неонатологии : пер. с англ. / Ч.С. Клайнман, И. Сери ; ред. Р.А. Полин. – М. : Логосфера, 2015. – 491 с.

13. Murase, M. Left and right ventricular myocardial performance index (Tei index) in very-low-birth-weight infants / M. Murase , A. Ishida, T. Morisawa // Pediatr. Cardiol. – 2009. – Vol. 30. – № 7. – P. 928–935.

14. Doppler-derived parameters of diastolic left ventricular function in preterm infants with a birth weight <1500 g: reference values and differences to term infants / L. Schmitz [et al.] // Early Hum. Dev. – 2004. – Vol. 76. – № 2. – P. 101–114.

15. Serial measures of cardiac performance using tissue Doppler imaging velocity in preterm infants <29weeks gestations / C. R. Breatnach[et al.] // Early Hum. Dev. – 2017. – Vol. 108. – P. 33–39.

16. Murase, M. Assessing ventricular function in preterm infants using tissue Doppler imaging / M. Murase // Exp. Rev.of Med. Dev. – 2016. – Vol. 13. – № 4. – P. 325–338.

17. Saugel, B. Cardiac output monitoring: how to choose the optimal method for the individual patient / B. Saugel, J.-L. Vincent // Curr. Opin. in Crit. Care. – 2018. – Vol. 24. – № 3. – P. 165–172.

18. Application of Neonatologist Performed Echocardiography in the assessment and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn / W.P. de Boode [et al.] // Pediatr. Res. – 2018. – Vol. 84, suppl. 1. – P. 68–77.

19. Влияние искусственной вентиляции легких на гемодинамику у новорожденных / С.С. Межинский [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 8. – № 4. – С. 43–51.

20. Systolic right ventricular function in preterm and term neonates: reference values of the tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) in 258 patients and calculation of Z-score values / M. Koestenberger [et al.] // Neonatology. – 2011. – Vol. 100. – № 1. – P. 85–92.

21. Right ventricular performance in preterm and term neonates: reference values of the tricuspid annular peak systolic velocity measured by tissue Doppler imaging / M. Koestenberger [et al.] // Neonatology. – 2013. – Vol. 103. – № 4. – P. 281–286.

22. Echocardiographic Assessment of Right Ventricular Afterload in Preterm Infants: Maturational Patterns of Pulmonary Artery Acceleration Time Over the First Year of Age and Implications for Pulmonary Hypertension / M. D. Patel [et al.] // J. of the Am. Soc. of Echocardiogr. – 2019. – Vol. 32. – № 7. – P. 884–894.

23. Зелянина, Е.А. Легочная гипертензия, ассоциированная с течением бронхолегочной дисплазии. Обзор литературы / Е.А. Зелянина, Е.Л. Бокерия // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 8. – № 2. – С. 21–27.

24. Осложнения бронхолегочной дисплазии: легочная гипертензия и легочное сердце / Д.Ю. Овсянников [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2014. – № 2. – С. 38–48.

25. The Patent Ductus Arteriosus in Extremely Preterm Neonates Is More than a Hemodynamic Challenge: New Molecular Insights / A. Sellmer [et al.] // Biomolecules. – 2022. – Vol. 12. – № 9. – P. 1179.

26. Normal right and left ventricular volumes prospectively obtained from cardiovascular magnetic resonance in awake, healthy, 0–12 year old children / L.J. Olivieri [et al.] // J. of Cardiovasc. Magn Reson. – 2020. – Vol. 22. – № 1. – P. 11.

27. Four-dimensional, multiphase, steady-state imaging with contrast enhancement (MUSIC) in the heart: a feasibility study in children / F. Han [et al.] // Magn. Reson. in Med. – 2015. – Vol. 74. – № 4. – P. 1042–1049.

28. Improved 4D cardiac functional assessment for pediatric patients using motion-weighted image reconstruction / Z. Zhou [et al.] // MAGMA. – 2018. – Vol. 31. – № 6. – P. 747–756.

29. Лабораторные маркеры поражения миокарда при сердечно-сосудистой патологии у детей / Э.Ю. Юрьева [и др.] // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т. 61. – № 6. – С. 82–88.

30. Soluble ST2 plasma concentrations predict mortality in severe sepsis / J.J. Hoogerwerf [et al.] // Intensive Care Med. – 2010. – Vol. 36. – № 4. – P. 630–637.

31. Evaluation of cord blood creatine kinase (CK), cardiac troponin T (cTnT), N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), and s100B levels in nonreassuring foetal heart rate / K. Irmak [et al.] // The J. of Matern.-Fetal. & Neonatal. Med. – 2021. – Vol. 34. – № 8. – P. 1249–1254.

32. Диагностика повреждения миокарда у недоношенных детей с транзиторной ишемией сердца в раннем неонатальном периоде / О.А. Ваземиллер [и др.] // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2019. – Т. 64. – № 5. – С. 38–43.

33. Natriuretic peptides in heart failure / D.C.C. Lin [et al.] // Clin. Chemistry. – 2014. – Vol. 60. – № 8. – P. 40–46.

34. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности у новорожденных / Е.Л. Бокерия [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2021. – Т. 9. – № 4. – С. 26–33.

35. Саперова, Е.В. Клиническое значение натрийуретических пептидов в педиатрической практике / Е.В. Саперова, И.В. Вахлова // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2017. – Т. 21. – № 1. – С. 117–127.

36. Диагностическое значение определения уровня натрийуретического пептида при сердечной недостаточности у новорожденных детей / И.Н. Масленникова // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2019. – Т. 64. – № 3. – С. 51–59.

37. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: a measure of significant patent ductus arteriosus / I. Farombi-Oghuvbu [et al.] // Arch. Of Dis. in Child. Fetal. and Neonatal. Ed. – 2008. – Vol. 93. – № 4. – P. F257–F260.

38. NT-Pro-BNP and echocardiography for the early assessment of cardiovascular dysfunction in neonates with sepsis / C. Yang [et al.] // Medicine. – 2022. – Vol. 101. – № 37. – P. e30439.

39. Reference values for N-terminal Pro-brain natriuretic peptide in premature infants during their first weeks of life / A.-S. Fritz [et al.] // Eur. J. of Pediatr. –2021. – Vol. 180. – № 4. – P. 1193–1201.

40. Association of Soluble ST2 Serum Levels With Outcomes in Pediatric Dilated Cardiomyopathy / H. You [et al.] // Can. J. of Cardiol. – 2019. – Vol. 35. – № 6. – P. 727–735.

MODERN TECHNOLOGIES FOR DIAGNOSING AND MONITORING THE STATE OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM IN PREMATURE INFANTS WITH VERY LOW AND EXTREMELY LOW BODY WEIGHT

Prylutskaya V.A.[1], Boydak M.P.[2], Ivanova E.V.[2], Ulezko E.A.[2]

[1] Belarusian State Medical University,
[2] State institution «Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child», Minsk, Belarus

This review systematizes scientific literature data on the pathogenetic aspects and molecular mechanisms of heart development, modern methods for assessing echocardiographic markers and some laboratory parameters of the functioning of the cardiovascular system in children born with extremely low and very low birth weight. The advantages and limitations of various methods for diagnosing and monitoring the state of the cardiovascular system in very premature newborns are listed. Further research is important for the pathogenetic substantiation of modern diagnostic, therapeutic and preventive strategies in very preterm infants with cardiorespiratory disorders.

Key words: newborns, preterm infants, cardiovascular system, diagnostics, monitoring, echocardiography.

Поступила 12.10.2022

УДК 616.831-07-053.3:[618.3:616.15-097]

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С ИЗОИММУНИЗАЦИЕЙ

Прищепенко О.А., Потапова В.Е.

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

Резюме. По данным ВОЗ, изоиммунизация плода и новорожденного диагностируется у 0,5% новорожденных, смертность от нее составляет 0,3 на 1 000 детей. Имея различные клинические проявления, она зачастую приводит к повреждению центральной нервной системы. Поиск раннего высоко чувствительного маркера повреждения головного мозга при изоиммунизации у новорожденных является весьма актуальным. В ходе исследования установлено статистически значимое повышение уровня NSE сыворотки крови у пациентов с изоиммунизацией плода и новорожденного по сравнению с практически здоровыми новорожденными и пациентами с неонатальной желтухой. При этом NSE статистически не отличаются у детей с изоиммунизацией плода и новорожденного и с гипоксически-ишемической энцефалопатией.

Ключевые слова: изоиммунизация плода и новорожденного, повреждение головного мозга, нейронспецифическая енолаза, биомаркер.

Введение. Современная медицина позволяет выхаживать и лечить новорожденных детей с различной патологией, однако в структуре младенческой и детской смертности перинатальная патология занимает одно из ведущих мест. Кроме того, патология неонатального периода может привести к тяжелой инвалидизации и отдаленным последствиям. Одним из таких опасных заболеваний является изоиммунизация плода и новорожденного [1, 3].

Изоиммунизация плода и новорожденного остается одной из более частых причин желтухи и анемии в неонатальном периоде. Возникая в антенатальный период, это заболевание может быть одной из причин спонтанных абортов и мертворождений. По данным ВОЗ, изоиммунизация плода и новорожденного диагностируется у 0,5% новорожденных, смертность от нее составляет 0,3 на 1 000 детей, родившихся живыми [2].

Кроме медицинского, эта болезнь имеет и социальный аспект. Изоиммунизация плода и новорожденного имея различные клинические проявления, зачастую приводит к повреждению центральной нервной системы и других органов, с последующей инвалидизацией и даже летальному исходу [1, 2].

Биомаркеры патологий ЦНС привлекают все большее внимание и исследуются по всему спектру острых и хронических заболеваний ЦНС. Инфекция ЦНС, травма, гипоксия, воспаление или дегенерация приводят к повреждению клеток и скоплению продуктов распада во внеклеточной жидкости головного мозга, а также к повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Диффундируя по градиенту концентрации в спинномозговую жидкость и через негерметичный ГЭБ в кровоток, эти

продукты становятся доступными измеримыми индикаторами повреждения головного мозга. Степень повышения концентрации этих биомаркеров отражает тяжесть травмы; клеточная специфичность намекает на характер и, возможно, на место повреждения, а последовательный отбор проб дает информацию об эволюции повреждения [5]. Идеальные биомаркеры повреждения головного мозга должны демонстрировать высокую чувствительность и специфичность для головного мозга. Их высвобождение должно быть связано с необратимым повреждением головного мозга и отражать временной профиль этого повреждения. Они должны быстро появляться в сыворотке, демонстрировать ограниченную вариабельность в зависимости от возраста и пола и должны легко и быстро определяться с помощью надежных анализов [6]. Однако задача поиска таких идеальных биомаркеров для мозга сопряжена со многими трудностями. Мозг представляет собой очень сложный и гетерогенный орган с несколькими типами клеток, и заболевания головного мозга различаются как по форме, так и по степени тяжести. Одним из ключевых биомаркеров с высоким диагностическим потенциалом является нейронспецифическая енолаза (NSE).

NSE представляет собой стабильный клеточно-специфический изофермент энолазы гликолитического фермента, димерного белка, состоящего из субъединиц. Несмотря на высокую локализацию в нейронах и нейроэндокринных клетках, NSE также был обнаружен в эритроцитах, печени, гладких мышцах и лимфоцитах; однако в последних случаях он часто представляет собой гибридную форму енолазы и имеет низкие концентрации [7]. Энолаза (2-фосфо-D-глицератгидролиаза) представляет собой «металл-активируемый металлофермент», который катализирует дегидратацию 2-фосфо-D-глицерата (PGA) до фосфоенолпирувата (PEP) в гликолитическом пути и в обратном направлении. реакция, гидратация PEP до PGA, в глюконеогенезе. Необходим для анаэробного превращения глюкозы в метаболиты, пригодные для окисления. В головном мозге экспрессируются изоферменты ненейрональной енолазы (NNE, αα -димер) и NSE (γγ- и αγ – димер). NSE является наиболее кислой енолазой головного мозга, состоящей из двух γ -субъединиц с относительной молекулярной массой 39000. NNE является наименее кислым изоферментом енолазы, состоящим из двух α -субъединиц с относительной молекулярной массой 43 500 [8]. Эта форма енолазы была названа ненейрональной енолазой, так как иммуноцитохимические исследования установили ее строгую глиальную локализацию в пределах нервной ткани [9]. Наиболее заметным различием между NSE и NNE является явное полное отсутствие иммунологической перекрестной реактивности между двумя белками [10].

NSE является высокоспецифичным маркером нейронов, периферической нейроэндокринной ткани и клеток APUD (поглощение и декарбоксилирование предшественников аминов) и поэтому может служить биохимическим маркером опухолей, происходящих из этих клеток. Подобно хромогранину A (CgA), NSE как общий нейроэндокринный маркер не может дифференцировать различные подтипы нейроэндокринных опухолей (NET); однако повышенные уровни NSE были связаны с плохой дифференцировкой опухоли [9]. В головном мозге NSE концентрируется исключительно в цитоплазме нейронов. NSE демонстрирует ферментативную активность и является многообещающим маркером общей функции нейронов. Когда мембраны нейронов повреждены, NSE легко диффундирует во внеклеточное пространство и ЦСЖ. Следовательно, повышенные концентрации NSE в спинномозговой жидкости и сыворотке были выявлены при некоторых церебральных патологиях, включая энцефалит, инфаркт головного мозга, болезнь Паркинсона,

боковой амиотрофический склероз, спиноцеребеллярную дегенерацию, шейный спондилез, полирадикулоневрит и ЧМТ [10].

Потенциальные биомаркер, такой как NSE, выделяется в кровь после повреждения ткани мозга из нейронов, миелина и глии. Уровень его в крови может указывать на степень поражения головного мозга. Кроме того, в ранней фазе определение маркеров крови будет более простым и дешевым, чем другие суррогатные конечные точки, такие как рентгенологические измерения повреждения тканей. NSE как кровяной маркер объема повреждения мозговой ткани будет хорошо коррелировать с «истинным» объемом повреждения мозговой ткани.

В педиатрии было проведено несколько исследований (Rodriguez Nunez, Касмиро, Хардемарк) для уточнения значения NSE для диагностики инфекционного поражения мозга, корреляции пиковых показателей с возрастом и полом. Было установлено: нет связи с возрастом и полом ребенка, значение маркера не различимо при инфекционном воспалении разной этиологии [7]. Экспериментальная работа на животных моделях показала, что NSE имеет тенденцию к увеличению после 24 часов после травмы; следовательно, образцы могли быть взяты, когда гипоксия не была достаточно продолжительной или интенсивной, чтобы вызвать гибель клеток и вызвать увеличение NSE. В исследовании 20 коматозных детей, страдающих острым энцефалитом, острой энцефалопатией и синдромом Рея, Nara et al. обнаружили, что концентрации NSE в спинномозговой жидкости и сыворотке крови у этих детей были значительно повышены по сравнению с контрольной группой. NSE был связан с неврологическим нарушением и показал более высокие начальные значения и последующее увеличение у пациентов с более тяжелым повреждением головного мозга и более плохим исходом. Их результаты подтверждают вариабельность концентрации NSE на разных стадиях заболевания и между пациентами. В отличие от других исследований, в этом исследовании авторы обнаружили хорошую корреляцию между NSE в сыворотке и спинномозговой жидкости.

Таким образом, NSE можно рассматривать как надежный маркер повреждения ткани головного мозга. Нейронспецифическая енолаза может служить в качестве биомаркера для оценки тяжести повреждения, мониторинга разрешения или ухудшения состояния, непосредственного лечения, прогнозирования и в качестве суррогатных конечных точек для помощи в разработке новых методов лечения.

NSE является диагностически значимым маркером гипоксически-ишемических, инфекционных и опухолевых повреждений центральной нервной системы как у взрослых, так и у детей, не зависящим от пола и возраста пациента. В то же время уровни нейронспецифических биомаркеров повреждения головного мозга при изоиммунизации у новорожденных не изучались.

Цель исследования: Изучить уровни нейронспецифической енолазы сыворотки крови у детей с изоиммунизацией плода и новорожденного.

Материалы и методы исследования. Для выполнения поставленной цели нами было обследовано 70 новорожденных детей, из которых были сформированы группы: 36 пациентов с изоиммунизацией по Rh-фактору и системе АВО в возрасте от 6 до 14 дней, 10 пациентов с неонатальной желтухой в возрасте от 6 до12 дней, 10 пациентов с гипоксически-ишемической энцефалопатией в возрасте от 5 до 10 дней и 14 человек контрольной группы – условно здоровых новорожденных в возрасте от 2 до 3 дней.

Согласно протоколам МЗ РБ детям проводились следующие диагностические тесты:

– сбор данных анамнеза (анализ течения беременности и родов у матери, акушерско-гинекологического анамнеза и соматического здоровья матери, анализ физического развития, течения периода адаптации новорожденного);

– клиническое обследование по органам и системам;

– стандартные лабораторные методы (общий клинический анализ крови (уровень гемоглобина, количество эритроцитов, гематокритное число, количество ретикулоцитов, цветовой показатель, скорость оседания эритроцитов, количество тромбоцитов, уровень лейкоцитов с подсчетом лейкоцитарной формулы), общий анализ мочи, копрограмма, биохимический анализ крови (глюкоза, билирубин общий, прямой и непрямой, общий белок, альбумин, электролиты, СРБ, креатинин, мочевина), определение группы крови и Rh-фактора, прямая проба Кумбса, желатиновая проба);

– инструментальные методы исследования (УЗИ головного мозга, сердца и органов брюшной полости).

Клинико-анамнестическое обследование проводили по общепринятым правилам. Особое внимание уделяли анализу состояния здоровья матери до и во время беременности, наличию титра анти-D антител во время беременности и его динамике. Анализ соматического здоровья включал определение наличия хронических заболеваний у матери и их обострения во время беременности, а также наличие острых инфекционных и неинфекционных заболеваний во время беременности.

Анализ акушерско-гинекологического анамнеза включал:

– определение числа беременностей и родов у матери; исходы предыдущих беременностей;

– наличие гинекологической патологии: эрозии шейки матка, хронические и острые генитальные инфекции до настоящей беременности, врожденные аномалии развития половых органов матери и др.;

– особенности течения настоящей беременности: гестоз первой и второй половины беременности, гестационный сахарный диабет, пиелонефрит беременных, угроза прерывания беременности, истмико-цервикальная недостаточность, многоплодная беременность, выявленные инфекции, передающиеся половым путем, и др.;

– особенности течения настоящих родов: длительность первого и второго периодов родов и безводного промежутка, количество и характеристика околоплодных вод, преждевременное излитие околоплодных вод, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, краевое и центральное прикрепление плаценты и связанные с ними кровотечения, обвитие пуповины вокруг шеи плода, оперативное родоразрешение, аномалии родовой деятельности, аномалии плаценты и пуповины (короткая или длинная пуповина, гипоплазия плаценты и др.).

Анализ развития новорожденного включал определение массы, роста, окружности головы и грудной клетки при рождении, оценку по шкале Апгар на первой и пятой минутах жизни новорожденного, определение КОС, состояние ребенка при рождении, течение периода адаптации новорожденного.

Клиническое наблюдение за пациентами включало оценку неврологического и соматического статусов.

Исследование концентрации NSE выполнялось методом твердофазного ИФА с использованием набора Human NSE Elisa Kit (Elabscience ©). Статистическая обработка выполнялось с помощью программного обеспечения Statistica 10, с

использованием непараметрических методов статистики. При описании данных использовались следующие условные обозначения: Me – медиана, LQ – нижний квартиль, HQ – верхний квартиль. Оценка статистической значимости различий выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, различия признавались статистически значимыми при p<0,05.

Результаты исследования и их обсуждение. Было установлено, что у пациентов с изоиммунизацией и гипоксически-ишемической энцефалопатией уровень NSE статистически значимо выше, чем в группе практически здоровых новорожденных (p=0,030896, p=0,008304, соответственно). У пациентов с изоиммунизацией концентрации нейронспецифической енолазы выше, чем в группе неонатальной желтухи (p=0,000262) (таблица 1).

В то же время не выявлено статистически значимых различий концентраций NSE в сыворотке крови у пациентов с изоиммунизацией и гипоксически-ишемической энцефалопатией (P>0,05), у пациентов с энцефалопатией и неонатальной желтухой (p>0,05) и у пациентов с неонатальной желтухой и контрольной группой (p>0,05) (рисунок 1).

Таблица 1 – Концентрации нейронспецифической енолазы в исследуемых группах

Группа	Me	LQ	HQ	P
1.Изоиммунизация (n=36)	2,371426	2,036191	2,652674	p1–2= 0,030896 p1–3>0,05 p1–4=0,000262 p2–3>0,05 p2–4>0,05 p3–4= 0,008304
2.Неонатальная желтуха (n=10)	2,013157	1,834100	2,059224	
3.Энцефалопатия (n=10)	2,177257	2,105812	2,548555	
4.Контрольная (n=14)	1,856092	1,705280	2,013157	

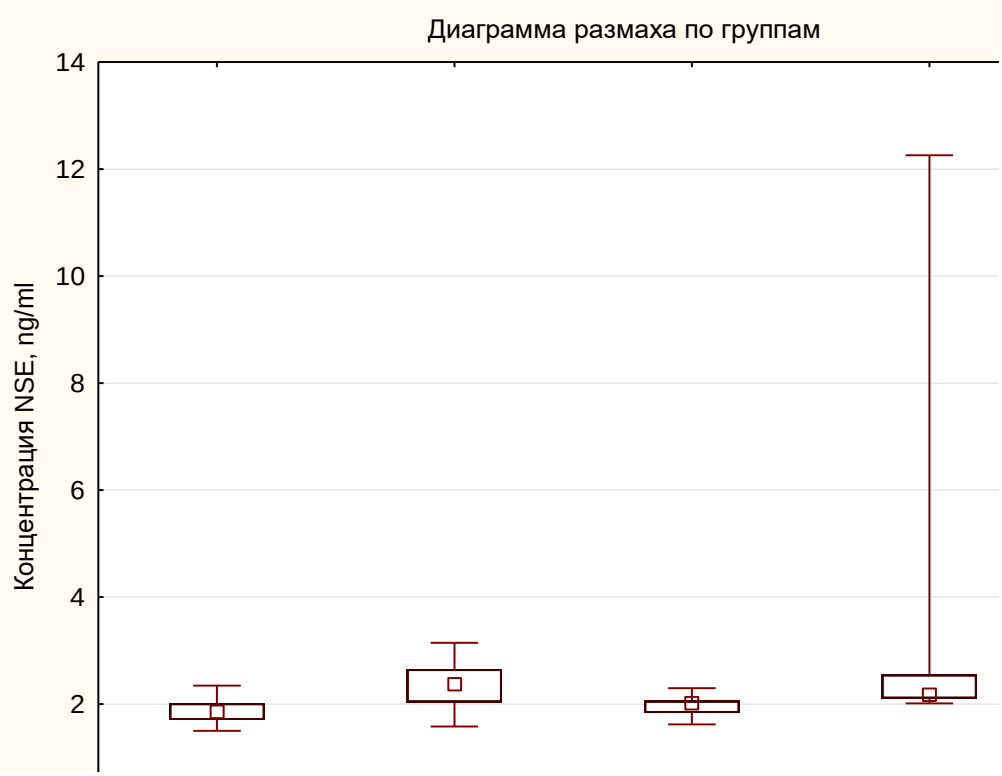


Рисунок 1 – Сравнение уровней NSE в исследуемых группах

Поскольку различными авторами подтверждено повышение уровня NSE при гипоксически-ишемической энцефалопатии и наши данные согласуются с этим, можно сделать вывод, что у пациентов с изоиммунизацией плода и новорожденного также имеется повреждение головного мозга. Статистически значимые различия концентрация NSE в группах изоиммунизацией и неонатальной желтухи могут свидетельствовать о повреждении головного мозга у пациентов с изоиммунизацией факторами, не связанными исключительно с повышением билирубина.

Выводы:

1. Установлено статистически значимое повышение уровня нейронспецифической енолазы сыворотки крови у пациентов с изоиммунизацией плода и новорожденного по сравнению с практически здоровыми новорожденными и пациентами с неонатальной желтухой.

2. Уровни нейронспецифической енолазы статистически не отличаются у детей с изоиммунизацией плода и новорожденного и пациентов с гипоксически-ишемической энцефалопатией, что свидетельствует о схожести повреждениях ткани головного мозга при этих состояниях.

Литература

1. Delaney, M. Hemolytic disease of the fetus and newborn: managing the mother, fetus, and newborn/ M. Delaney, D.C. Matthews // Hematology.–2015. – Vol. 2015. – №1.–P. 146–151.

2. Володин, Н.Н. Лечение гипербилирубинемий у детей раннего возраста / Н.Н. Володин, А.В. Дегтярева, Ю.Г. Мухина// Фарматека. – 2012. – № 9/10. – С. 24–28.

3. Неонатология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. акад. РАМН Н.Н. Володина. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2013.

4. Кобзарь, Н.Н. Проблема гемолитической болезни плода и новорожденного в Казахстане / Н.Н. Кобзарь // Medicine. – 2014. – №11. – С. 5658.

5. Sandler, S.J. Clinical applications of biomarkers in pediatric traumatic brain injury / A.A. Figaji, S.J. Sandler, P.D. Adelson //Childs Nerv Syst. – 2010. – Vol 26: 205 – 213.

6. Chou, S.T. The Rh and RhAG blood group systems / S.T. Chou, C.M. Westhoff // Immunohematology. – 2010. – Vol. 26. – № 4. – P. 178–186.

7. Erythrocyte morphology in neonatal rhesus factor and ABO isoimmunization / S.A. Perepelitsa [et al.] // rmt. – 2015. – Vol. 11. – № 2. – P. 25.

8. Tuerlinckx, D Lyme neuroborreliosis in children / D. Tuerlinckx, Y.Glupczynski // Expert Rev Anti Infect Ther. – 2010. – 8(4): P. 455 – 463. – doi: 10.1586/eri.10.15.

9. Lima, J.E. Use of neuron-specific enolase for assessing the severity and outcome in patients with neurological disorders / J.E. Lima // Braz J Med Biol Res. – 2004. – Vol 37: 19–26.

10. Lele, A.V. Plasma Levels, Temporal Trends and Clinical Associations between Biomarkers of Inflammation and Vascular Homeostasis after Pediatric Traumatic Brain Injury / A.V. Lele, B. Alunpipatthanachai, Q. Qiu, // Dev Neurosci. – 2019. – Vol. 41(3–4): 177–192. – doi: 10.1159/000502276.

EARLY DIAGNOSIS OF PERINATAL BRAIN DAMAGE IN NEWBORN CHILDREN WITH ISOIMMUNIZATION

Prishchepenko O.A., Potapova V.E.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus

According to WHO, isoimmunization of the fetus and newborn is diagnosed in 0.5% of newborns, the mortality rate from it is 0.3 per 1,000 children. Having various clinical manifestations, it often leads to damage to the central nervous system. The search for an early highly sensitive marker of brain damage during isoimmunization in newborns is very relevant.

The study found a statistically significant increase in serum NSE levels in patients with isoimmunization of the fetus and newborn compared with apparently healthy newborns and patients with neonatal jaundice. At the same time, NSEs are not statistically different in children with isoimmunization of the fetus and newborn, and with hypoxic-ischemic encephalopathy.

Key words: fetus and newborn isoimmunization, brain damage, neuron-specific enolase, biomarker.

Поступила 15.09.2022

УДК 613.953.1-053.32

ТАКТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ВСКАРМЛИВАНИЮ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

Симченко А.В, Девялтовская М.Г., Свирская О.Я., Глущенко М.Ф.

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

Резюме. Грудное молоко преждевременно родивших женщин обладает уникальной способностью адаптироваться под меняющиеся потребности недоношенных младенцев. Установлено, что материнское грудное молоко женщин, родивших преждевременно, имеет более высокую энергетическую ценность, содержит более высокое содержание белка и жиров. Однако качественный состав грудного молока преждевременно родивших женщин не может обеспечить повышенные потребности организма недоношенных детей по макронутриентам и энергетической ценности. Младенцы с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении составляют группу высокого риска по белково-энергетической недостаточности.

Ключевые слова: недоношенные дети, энтеральное питание, грудное молоко, перинатальный период, грудное вскармливание, белково-энергетическая недостаточность.

Введение. Повышение качества оказания медицинской помощи недоношенным младенцам позволило повысить выживаемость детей с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой (ЭНМТ) массой тела при рождении. Особую актуальность приобретает необходимость в совершенствовании и оптимизации организация энтерального питания как важнейшего стратегического направления по выхаживанию недоношенных детей и созданию условий для оптимального обеспечения достаточным количеством макронутриентов и энергии. Эффективная организация энтерального питания недоношенным детям является первостепенной задачей, решение которой позволяет спрогнозировать и предупредить постнатальную гипотрофию, некротизирующий энтероколит, остеопению. Потребность недоношенных младенцев в более интенсивном поступлении пластического материала и энергии обусловлена более интенсивными темпами роста [1].

Особенностью детей с ЭНМТ и ОНМТ является ограниченная функциональная способность пищеварительной системы к усвоению макронутриентов, крайне низкая толерантность к пище, высокий риск гастроэзофагеального рефлюкса и аспирации на фоне БЛД. С этой позиции грудное молоко матери является оптимальным физиологическим и предпочтительным стартовым энтеральным субстратом для недоношенных детей [2].

Биологически совместимое питание позволяет обеспечить нормальное функционирование незрелых органов пищеварения, благоприятное течение обменных процессов. Состав грудного молока выходит за рамки простого энтерального обеспечения и является самым важным постнатальным фактором метаболического и иммунологического программирования здоровья [3].

Тактика коррекции вскармливания недоношенных младенцев зависит от гестационного возраста, соответствия массо-ростовых показателей гестационному сроку, показателей физического развития и меняется с учетом темпов дальнейшего роста. Характерной особенностью недоношенного ребенка в период стабилизации его состояния и купирования ведущих патологических симптомов является ускорение роста («догоняющий рост»). Период наиболее активного роста отмечается в первые недели жизни ребенка, что акцентирует особую важность выбора питания. Цель адекватной системы вскармливания недоношенных детей – удовлетворение потребностей организма ребенка в энергии и предупреждение дефицита и избыточного поступления основных макро- и микронутриентов. Эти условия могут быть достигнуты при постоянном мониторинге показателей физического развития и регулярном анализе качественного состава материнского молока и нутритивного статуса ребенка [4].

Недостаточное энтеральное питание приводит к морфологическим и функциональным изменениям со стороны желудочно-кишечного тракта, уменьшению общей массы слизистой оболочки, снижению активности ферментной системы, атрофии слизистой оболочки и повышению ее проницаемости, что способствует развитию феномена бактериальной транслокации [5]. Недостаточность питания (син.: внеутробная задержка роста (extra uterine growth restriction; EUGR), постнатальное нарушение роста (postnatal growth failure; PGF), белково-энергетическая недостаточность; БЭН) отмечается среди детей с ОНМТ и ЭНМТ в 33–90% случаев и характеризует состояние питания, при котором отмечается дисбаланс энергии и макронутриентов, который ведет к нарушению тканевого роста, тканевой дифференцировки и тканевой регрессии, высокой заболеваемости, снижению физического, когнитивного и моторного развития [6]. У многих младенцев снижение показателей физического развития сохраняется до окончания этапа «онтогенетического окна» [7].

Количество белка и энергии в питании ребенка, родившегося преждевременно, приводит к замедлению развития нервной системы. Ранний перевод на стандартные смеси приводит к увеличению количества жировой ткани, особенно у недоношенных детей, родившихся с задержкой внутриутробного роста, в то время как для недоношенного ребенка наиболее важным является динамичное увеличение белкового компонента, необходимого для роста внутренних органов, головного мозга, мышечной ткани. Избыточное питание несет опасность увеличения доли жировой ткани в составе тела, может быть сопряжено с увеличением риска развития кардиометаболических нарушений [8].

Необратимые последствия БЭН у недоношенных детей реализуются через ряд механизмов, в результате которых рецепторы мембран нейронов теряют свою

пластичность и чувствительность в критические периоды созревания, активного роста и моделирования. Необратимые нарушения экспрессии различных генов могут вызывать необратимые изменения структуры и функции головного мозга. На фоне энергетического и белкового дефицита дисфункция церебральных систем может проявляться повышенной проницаемостью гематоэнцефалического барьера для метаболитов и инфекционных агентов [9]. Поэтому недоношенные с ЭНМТ и ОНМТ с признаками БЭН составляют группу самого высокого риска по перинатальному поражению нервной системы.

Подход к вскармливанию недоношенных младенцев должен быть максимально индивидуализирован и учитывать срок гестации, наличие задержки внутриутробного роста, массо-ростовые показатели, физическое развитие и сопутствующую патологию. Система вскармливания недоношенных детей предполагает расчет энтерального питания на основании физиологической потребности в энергии и белке. Чем ниже гестационный возраст, тем выше потребность в белковом субстрате. Однако по мере роста ребенка потребность в белке постепенно снижается, но длительно остается выше, чем у доношенного ребенка [10].

Полисистемная патология у детей с ЭНМТ и ОНМТ требует особой точности в подборе макронутриентов и индивидуального расчета нутриционной поддержки, особенно в период от 24 до 34 недели гестации. Бронхолегочная дисплазия (БЛД) является одним из патологических состояний, связанных с повышенной потребностью в энергии. Белковая недостаточность постнатального питания и тяжесть БЛД связаны по типу «порочного круга»: повышенная потребность в макронутриентах и энергии, но ограниченная возможность к их усвоению [11]. Особую сложность в расчете системы вскармливания для недоношенных детей представляет сопоставление необходимости обеспечения высококалорийным питанием с вынужденно малыми объемами усвоения пищи с учетом сниженной толерантности.

Белково-энергетическая недостаточность у недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ сохраняется длительно и требует поиска новых подходов в коррекции с позиции увеличения белково-энергетической «плотности» питания. Своевременная достаточная нутриционная поддержка с оптимальным достаточным содержанием белка может стимулировать анаболизм и обеспечивать адекватные темпы физического и неврологического развития недоношенного ребенка [12].

Использование высокобелкового/высокоэнергетического питания на основе материнского грудного молока с определением качественного его состава и точным расчетом дозы обогащения фортификатом позволит успешно компенсировать БЭН у детей с ЭНМТ и ОНМТ.

Цель исследования: изучить качественный состав грудного молока у женщин, родивших преждевременно, и у женщин, родивших в срок; определить группу детей, имеющих высокий риск по развитию белково-энергетической недостаточности.

Материалы и методы исследования. Исследование выполнено в ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» (г. Минск) на базе клинического отдела анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии для новорожденных детей. Определение качественного состава грудного молока осуществлялось в отделении банка грудного молока для новорожденных детей. Аналитическая обработка информации, полученной в результате исследования, осуществлялась в лаборатории проблем здоровья детей и подростков.

Проанализирован состав грудного молока у женщин после преждевременных родов и у матерей, родивших в срок. В группе преждевременно родивших женщин

выделено 2 подгруппы: в первую подгруппу включены 22 матери, родившие в сроке 24–27 недель беременности; во вторую подгруппу включены 23 матери, родившие в сроке 28–33 недели. Группу сравнения составили 13 матерей, родивших в срок. Анализ учитывал период становления лактации (6–20 сутки) и период стабильной лактации (21–30 сутки).

Качественный состав материнского молока определялся на анализаторе грудного молока Miris HMA.

Недоношенные младенцы проходили лечение в отделении анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии для новорожденных детей РНПЦ «Мать и дитя».

Средний срок гестации младенцев в первой подгруппе составил 27,0 (26,0–27,0) недель, во второй подгруппе – 28,5 (28,0–29,0) недель. Средняя масса тела младенцев в первой подгруппе равнялась 995,0 (912,5–1100,0) граммов; во второй подгруппе – 1265,0 (1112,5–1437,5) граммов. Средний срок гестации детей в группе сравнения равнялся 38,0 (38,0–39,0) недель. Средняя масса тела новорожденных составила 3280,0 (2910–3640) граммов.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с применением пакета прикладной программы «Statistica 8.0» (Лицензия № STA 862D175437Q). Описательная статистика качественных признаков представлена абсолютными и относительными частотами (абс., %). Центральные тенденции и дисперсии количественных признаков, не имеющих нормального распределения, представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25–Q75).

Результаты исследования и их обсуждение. Проанализирован качественный состав грудного молока у женщин обеих групп. В пробах материнского молока исследовалось количество белков, жиров, углеводов, определялась энергетическая ценность. Полученные данные представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Качественный состав грудного молока у женщин, родивших преждевременно, и у женщин, родивших в срок (в пересчете на 100г грудного молока)

Группа			Белки, г	Жиры, г	Углеводы, г	Энергетическая ценность, ккал
Преждевременно родивших женщин	срок гестации младенцев 24–27 недель, n=22	период становления лактации	1,91 (1,79–2,14)	3,48* (3,12–4,84)	8,03* (7,88–8,19)	76,45* (71,72–84,92)
		период стабильной лактации	1,49* (1,26–1,58)	4,14* (3,6–4,72)	8,09* (7,88–8,32)	76,07* (71,4–83,46)
	срок гестации младенцев 28–33 недели, n=23	период становления лактации	1,98 (1,79–2,41)	3,54* (2,6–4,01)	7,84 (7,45–8,14)	73,25* (67,46–2,14)
		период стабильной лактации	1,6* (1,24–1,73)	4,67* (4,06–5,38)	8,29* (8,25–8,35)	82,37* (76,87–89,89)
женщин, родивших в срок, n=13 (группа сравнения)			1,8 ±0,2	2,4 ±0,4	1,77 (1,68–1,95)	2,38 (2,34–2,51)

Примечание: *p≤0,05, в сравнении с группой сравнения.

Установлено, что уровень белка в грудном молоке у преждевременно родивших женщин был достоверно выше относительно группы сравнения в период стабильной лактации и составил в первой подгруппе матерей 1,49 (1,26–1,58) граммов; во второй подгруппе – 1,6 (1,24–1,73) граммов (U=37,5 p=0,014). Анализ качественного состава грудного молока матерей, родивших в срок, показал, что содержание белка находилось на уровне 1,77 (1,68–1,95) граммов. Потребность в белке у недоношенных детей значительно выше, чем у детей, родившихся в срок. Оптимальным для обеспечения внутриутробной скорости роста является поступление белка не менее 3,1 г/кг/сут.

Зафиксирована достоверно более высокая энергетическая ценность грудного молока в группе матерей, родивших преждевременно, относительно группы сравнения. В период стабильной лактации энергетическая ценность молока в первой подгруппе составила 76,07 (71,4–83,46) ккал, во второй подгруппе – 82,37 (76,87–89,89) ккал (U=12,0, p=0,0001). В группе матерей, родивших в срок, энергетическая ценность грудного молока равнялась 60,65 (59,44–62,44) ккал. Увеличение соотношения белок/энергия обеспечивает качество роста недоношенных младенцев за счет увеличения мышечной массы.

Выявлен достоверно более высокий уровень жиров в материнском молоке женщин, родивших преждевременно, относительно группы сравнения. Увеличение содержания жиров почти в 2 раза зафиксировано в пробах молока от женщин первой подгруппы: 4,14 (3,6–4,72) граммов против 4,67 (4,06–5,38) граммов во второй подгруппе (U=2,0 p=0,001). Наиболее оптимальным количеством жиров для недоношенных младенцев является 6–6,5 г/кг/сут.

Углеводный состав молока матерей преждевременно родившихся младенцев несколько отличается от такового у женщин, родивших в срок. Зафиксировано более высокое содержание углеводов в молоке преждевременно родивших женщин в период стабильной лактации: – в первой подгруппе 8,09 (7,88–8,32) граммов против 8,29 (8,25–8,35) граммов – во второй подгруппе (U=16,5 p=0,0001).

Заключение. Проведенные исследования установили, что материнское грудное молоко женщин, родивших преждевременно, имеет более высокую энергетическую ценность в сравнении с грудным молоком матерей, родивших в срок. Выявлено достоверно более высокое содержание белка в период становления лактации в группе матерей недоношенных младенцев. Обнаружено достоверно более высокое содержание жиров в молоке преждевременно родивших женщин, в том числе увеличение жиров почти в 2 раза в период стабильной лактации.

Однако необходимо отметить, что грудное молоко преждевременно родивших женщин не может обеспечить повышенные потребности организма недоношенного ребенка как по макронутриентам, так и по энергетической ценности.

Недоношенные дети, особенно младенцы, рожденные с ЭНМТ и ОНМТ, составляют группу высокого риска по белково-энергетической недостаточности.

Тем не менее грудное материнское молоко является идеальным питанием для недоношенного ребенка. С целью полного обеспечения высоких потребностей недоношенного ребенка в нутриентах рекомендовано корректировать качественный состав грудного молока с помощью фортификаторов («усилителей»). Фортификаторы назначаются, когда объем усваиваемого энтерального питания достигает 80 мл/кг/день. Наибольшую эффективность имеет учетный метод, основанный на определении качественного состава грудного молока. Дополнительная белковая дотация вводится на основании еженедельного определения белка в грудном материнском молоке.

Литература

1. Грошева, Е.В. Выбор энтерального продукта для вскармливания недоношенных детей / Е.В. Грошева, И.И. Рюмина, М.Н. Нароган // Журнал для непрерывного медицинского образования врачей. Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2014. – №2. – С. 49–52.

2. WHO. Global Nutrition Targets 2025 // Policy Brief Series. – 2014. – [Интернет-ресурс] www.who.int/nutrition/topics/nutrition_

3. Детское питание. Руководство для врачей, 4-е изд. /Под ред В.А. Тутельяна, И.Я. Коня. – М.: МИА, 2017. – 784 с.

4. Алямовская, Г.А .Современные подходы к оценке показателей физического развития у детей первых месяцев жизни / Г.А. Алямовская, Е.С. Сахарова, Е.С. Кешишян // Рос. Вестн. Перинатол. и педиатр. – 2020; – №65:(2). – С. 15-21. – DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–2–15–21.

5. Makker, K. Antenatal and neonatal factors contributing to extra uterine growth failure among preterm infants in Boston Birth Cohort. // J. Perinatol. – 2021. – №41(5). – P. 1025–1032. – doi: 10.1038/s41372-021-00948-4Baillat M., Pauly V., Dagau G., 2021

6. Hiltunen, H. Early nutrition and growth until the corrected age of 2 years in extremely preterm infants. // Neonatology. – 2018. – №113(2). – P.100–107. – doi: 10.1159/000480633.

7. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в РФ: методические рекомендации / ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. – М., 2019. – 112 с.

8. Горбачева, И.В. Характеристика метаболического статуса детей первого года жизни с белково-энергетической недостаточностью в зависимости от гестационного возраста при рождении. / И.В. Горбачева, О.Ю. Кузнецова, Д.В. Печкуров // Клиническая лабораторная диагностика. – 2020. – №65 (7). – P. 405–410.

9. Wiechers, C. Optimizing Early Neonatal Nutrition and Dietary Pattern in Premature Infants. // Int. J. Environ. Res. Public. Health. – 2021. – №18(14). – P. 7544. – doi: 10.3390/ijerph18147544

10. Milanesi, B.G. Assessment of early nutritional intake in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia: A cohort study. // Eur. J. Pediatr. – 2021. – №180(5) . – P. 1423–1430. – doi: 10.1007/s00431-020-03912-0Gil-Campos M., 2020

11. Breastfeeding: A Guide for the Medical Profession, 8th edition, by Ruth A. Lawrence and Robert M. Lawrence. – Philadelphia, P.A.: Elsevier, 2015.– 992 p.

12. Complementary Feeding: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition // J Pediatr Gastroenterol Nurt. – 2017. – 64(1): 119–132.

TACTICAL APPROACHES TO FEEDING PREMATURE CHILDREN

Simchenko A.V., Devyaltovskaya M.G., Svirskaya O.Ya., Glushchenko M.F.

State institution «Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child», Minsk, Belarus

The breast milk of preterm women has a unique ability to adapt to the changing needs of the premature baby. It has been established that the mother's breast milk of women who gave birth prematurely has a higher energy value, contains a higher level of protein and fat. However, the qualitative composition of breast milk of women who gave birth prematurely cannot meet the increased needs of the body of a premature baby in terms of macronutrients and energy value. Infants born with extremely low and very low birth weights are at high risk for protein-energy malnutrition.

Keywords: premature babies, enteral nutrition, breast milk, perinatal period, breastfeeding, protein-energy deficiency.

Поступила 16.09.2022

УДК 612.273.2+[616.9:578]:616-053.32

РОЛЬ ИНФЕКЦИОННОГО И ГИПОКСИЧЕСКОГО ФАКТОРА В ПАТОГЕНЕЗЕ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

Симченко А.В., Девялтовская М.Г., Улезко Е.А., Козорез Т.В., Крамко Д.А.

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

Резюме. Проведена оценка влияния инфекционного фактора на преждевременный распад комплекса «мать-плацента-плод» и формирование перинатальной патологии недоношенных детей. Среди антенатальных факторов риска развития церебральной ишемии наибольшая роль принадлежит внутриутробной инфекции. Тяжесть состояния недоношенных детей с гипоксически-ишемической энцефалопатией, обусловленная внутриутробным инфицированием, незрелостью органов и систем определяет необходимость проведения всестороннего обследования, интенсивного наблюдения и лечения, выявление маркеров развития осложнений.

Ключевые слова: недоношенные дети, нейросонография, гипоксически-ишемическая энцефалопатия, ишемия мозга.

Введение. Заболеваемость недоношенных детей является актуальной проблемой перинатологии. Преждевременное прерывание беременности определяет показатели перинатальной заболеваемости и смертности.

Этиология преждевременных родов связана с различными причинами, основной из которых является бактериальное инфицирование. Ведущей причиной преждевременных родов является преждевременный разрыв плодных оболочек. Согласно литературным данным, имеется прямая связь между субклинически протекающей внутриутробной инфекцией и преждевременными родами. В результате инфекционной патологии частота преждевременных родов увеличивается в 6 раз, хориоамнионита – в 3 раза. Отмечается роль экстрагенитальной патологии как одного из факторов риска внутриутробного инфицирования плода [1–3].

При внутриутробной инфекции изменения в фетоплацентарной системе характеризуются развитием субкомпенсированной и декомпенсированной плацентарной недостаточности, обусловленной функциональными и структурными изменениями в плаценте, нарушением кровотока в сосудистом русле, воспалительным процессом, и проявляются гипоксией плода [3].

Цель исследовавния: провести анализ состояния здоровья недоношенных детей, имеющих диагноз «Ишемия мозга (Р 91.0)». Определить роль инфекционного и гипоксического факторов в реализации гипоксически-ишемической энцефалопатии недоношенных.

Материалы и методы исследовавния. Исследование проводится в ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» г. Минска в рамках выполнения задания НИР «Разработать и внедрить методы диагностики и лечения ишемии мозга у детей раннего возраста». Обследование и лечение новорожденных, имеющих диагноз «Ишемия мозга (Р 91.0)», осуществлялось на базе клинического отдела анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии для новорожденных детей

согласно Постановлению Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 18.04.2022г. №34 «Об утверждении клинического протокола «Оказание медицинской помощи в неонатологии».

В неонатальном периоде проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 15 недоношенным детям со сроком гестации 25–28 недель (первая подгруппа) и 12 недоношенным детям со сроком гестации 29–33 недели (вторая подгруппа).

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с применением пакета прикладной программы «Statistica 8.0» (Лицензия № STA 862D175437Q). Описательная статистика качественных признаков представлена абсолютными и относительными частотами, в виде процентов (%). Для величин, имеющих нормальное распределение, рассчитывались средняя арифметическая (M) и стандартное отклонение (SD).

Результаты исследовавния и их обсуждение. Средний срок гестации младенцев первой подгруппы был равен 26,67±0,97 недель; детей второй подгруппы – 30,73±1,27 недель.

Средний вес младенцев первой подгруппы составил 965±199,11 граммов, во второй подгруппе средняя масса равнялась 1425,45±348,03 граммов. Средний рост для младенцев первой подгруппы равен 34,36±2,17 см; во второй подгруппе – 38,55±3,04 см. Средняя окружность головы для детей первой подгруппы составила 24,79±1,37 см; для детей второй подгруппы – 28±2,28 см. Средняя окружность грудной клетки для младенцев первой подгруппы равнялась 22,71±1,64 см; для детей второй подгруппы – 25,45±2,02 см.

Проанализированы особенности течения беременности и родов матерей исследованных младенцев, данные представлены в таблицах 1–3.

Таблица 1 – Характеристика состояния здоровья матерей исследуемых новорожденных (%, абс. число)

Показатели	Первая подгруппа	Вторая подгруппа
Число женщин с экстрагенитальной патологией	80,0% (12)	91,67% (11)
Число женщин с генитальной патологией	33,3% (5)	50,0% (6)
Число женщин с отягощенным акушерским анамнезом	53,3% (8)	75,0% (9)
Число женщин, беременность у которых была первой	40,0% (6)	16,7% (2)
Число женщин, роды у которых были первыми	40,0% (6)	33,3% (4)

У матерей недоношенных младенцев беременность и роды были первыми в 40% (6) случаев в первой подгруппе; во второй подгруппе первородящими были 4 женщины, первобеременными – 2. Генитальная патология выявлена у 33,3% (5) матерей в первой подгруппе и у 50,0% (6) женщин второй подгруппы. Экстрагенитальная патология диагностирована у большинства женщин обеих подгрупп. Отягощенный акушерский анамнез имели 53,3% (8) женщин первой подгруппы и 75,0% (9) матерей второй подгруппы: оперированную матку имели 3

женщины; внематочная беременность отмечалась в анамнезе в 1 случае; медицинский аборт зафиксирован в акушерском анамнезе у 3 женщин первой подгруппы и у 2 пациенток второй подгруппы; самопроизвольный выкидыш отмечался у 4 женщин из первой подгруппы и у 3 – из второй подгруппы. ЭКО выполнялось в 2 случаях у женщин второй подгруппы.

Проанализировано состояние здоровья матерей младенцев первой подгруппы. Лидирующие позиции среди экстрагенитальной патологии имели: сердечно-сосудистые заболевания, нарушения обмена веществ и патология органа зрения. Артериальная гипертензия выявлялась в 4 случаях, пролапс митрального клапана – в 1 случае. Ожирение имели 3 женщины. Гипотиреоз отмечен у 3 матерей, в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом в 2 случаях. Миопия диагностирована у 4 женщин, в одном случае в сочетании с астигматизмом. Атопический дерматит и варикозная болезнь отмечены в единичных случаях. Хроническая болезнь почек диагностирована у 2 матерей, хронический гломерулонефрит требовал лечения в 2 случаях. Хронический пиелонефрит являлся осложнением гидронефроза в 1 случае. Патология пищеварительного тракта представлена хроническими гастритами в 2 случаях. Хронический тонзиллит и хронический бронхит зафиксированы в единичных случаях.

Таблица 2 – Характеристика экстрагенитальной и генитальной патологии матерей исследуемых новорожденных (%, абс. число)

Показатели	Первая подгруппа	Вторая подгруппа
Генитальная патология матери		
Дисплазия шейки матки	0	8,33% (1)
Внутриматочная перегородка (ВПР)	6,67% (1)	16,66% (2)
Миома матки	13,3% (2)	0
Кольпит	6,67% (1)	0
Эрозия шейки матки	13,3% (2)	25,0% (3)
Экстрагенитальная патология матери		
Артериальная гипертензия	33,3% (4)	25,0% (3)
Пролапс митрального клапана	6,67% (1)	16,66% (2)
Желудочковая экстрасистолия	0	8,33% (1)
Легочная гипертензия	0	8,33% (1)
Ожирение	20,0% (3)	25,0% (3)
Гипотиреоз	20,0% (3)	16,66% (2)
Аутоиммунный тиреоидит	20,0% (3)	0
Миопия	33,3% (4)	25,0% (3)
Астигматизм	6,67% (1)	8,33% (1)
Атопический дерматит	6,67% (1)	0

Продолжение таблицы 2

Показатели	Первая подгруппа	Вторая подгруппа
Варикозная болезнь	6,67% (1)	33,33% (4)
Мочекаменная болезнь	0	8,33% (1)
Гидронефроз	6,67% (1)	0
Хроническая болезнь почек	13,3% (2)	8,33% (1)
Врожденные аномалии почек	0	16,66% (2)
Хронический гломерулонефрит	13,3% (2)	8,33% (1)
Хронический пиелонефрит	6,67% (1)	8,33% (1)
Хронический цистит	0	8,33% (1)
Хронический тонзиллит	6,67% (1)	16,66% (2)
Хронический гастрит	13,3% (2)	25,0% (3)
Хронический бронхит	6,67% (1)	0
Хронический гайморит	0	8,33% (1)
Хронический вирусный гепатит «С»	6,67% (1)	0
Lues в анамнезе	13,3% (2)	0

У матерей младенцев второй подгруппы лидирующее значение среди экстрагенитальной патологии имели следующие заболевания: болезни сердечно-сосудистой системы – 7 случаев (артериальная гипертензия – 3, пролапс митрального клапана – 2, желудочковая экстрасистолия – 1, легочная гипертензия – 1); эндокринная патология и болезни обмена веществ – 5 случаев (ожирение – 3, гипотиреоз – 2); патология органа зрения – 4 случая; варикозная болезнь – 4 случая; заболевания почек – 6 случаев (мочекаменная болезнь, врожденные аномалии почек, хронические гломеруло- и пиелонефрит); патология органов пищеварения (хронический гастрит) – 3 случая; хронический тонзиллит – 2 случая.

Проанализированы факторы преждевременных родов у матерей недоношенных младенцев обеих подгрупп. Преэклампсия являлась причиной преждевременного родоразрешения в первой подгруппе в 3 случаях; во второй подгруппе – в 4 случаях. Усугубление фетоплацентарной недостаточности отмечалось в 4 случаях у матерей, чьи дети родились в сроке гестации 25–28 недель, и в 7 случаях – у матерей, родивших в сроке гестации 29–33 недели. Отслойка плаценты явилась причиной экстренного кесарева сечения у женщины первой подгруппы, родоразрешение в сроке 26 недель. Предлежание плаценты зафиксировано у одной женщины второй подгруппы, что потребовало преждевременного родоразрешения в сроке 31 неделя. Внутриутробная гипоксия плода зафиксирована и являлась показанием для родоразрешения в 1 случае в сроке гестации 27 недель; и в 5 случаях у матерей, чьи дети родились в сроке 29–33 недели. Гестационная анемия потребовала лечения у 3 женщины в сроке гестации 25–28 недель и у 2 женщин в сроке беременности 29–33 недели.

Таблица 3 – Осложнения беременности и родов у матерей младенцев исследуемых групп (%, абс. число)

Показатели	Первая подгруппа	Вторая подгруппа
Осложненный акушерский анамнез		
Внематочная беременность	6,67% (1)	0
Медицинский аборт	20,0% (3)	16,66% (2)
Рубец на матке	6,67% (1)	16,66% (2)
Самопроизвольный выкидыш	33,33% (4)	25,0% (3)
ЭКО	0	16,66% (2)
Осложнения беременности		
Covid 19	40,0% (6)	50,0% (6)
Угроза прерывания	53,33% (8)	41,67% (5)
Фето-плацентарная недостаточность	26,67% (4)	58,33% (7)
Гестационная анемия	20,0% (3)	16,66% (2)
Гестационный пиелонефрит	20,0% (3)	0
Преэклампсия	20,0% (3)	33,33% (4)
Гипоксия плода	6,67% (1)	41,67% (5)
Задержка внутриутробного роста	0	16,66% (2)
Отслойка плаценты	6,67% (1)	0
Предлежание плаценты	0	8,33% (1)
Жировая дистрофия печени	6,67% (1)	0
Истмико-цервикальная недостаточность	6,67% (1)	0
Преждевременный разрыв плодных оболочек	40,0% (6)	16,66% (2)
Маловодие	13,33 (2)	16,66% (2)
Острые кишечные инфекции	6,67% (1)	0
Острые респираторные инфекции	33,33% (5)	8,33% (1)
Пневмония	0	16,66% (2)
Протеинурия	6,67% (1)	0
Осложнения родов		
Преждевременное излитие околоплодных вод	40,0% (6)	16,66% (2)
Плацентит	6,67% (1)	0
Фуникуловаскулит	6,67% (1)	0
Хориоамнионит	26,67% (4)	0

Истмико-цервикальная недостаточность диагностирована у 1 женщины и потребовала родоразрешения в сроке 25 недель гестации. Рецидивирующие угрозы прерывания отмечались у 8 матерей, чьи дети составили первую подгруппу и у 5 матерей младенцев второй подгруппы. Маловодие выявлено у 2 женщин со сроком беременности 25–28 недель и у 2 женщин со сроком беременности 31 неделя.

Гестационный пиелонефрит с бактериурией осложнял течение беременности у 3 женщин в сроке гестации 25–28 недель гестации. Установлено, что инфекцию Covid-19 перенесли 46,2% женщин исследуемых групп: 6 – в первой подгруппе и 6 – во второй подгруппе.

Преждевременный разрыв плодных оболочек с излитем околоплодных вод зафиксирован у 6 беременных в сроке гестации 25–28 недель и у 2 беременных женщин в сроке гестации 29–33 недели. Среди осложнений в родах хорионамнионит диагностирован в 4 случаях, в том числе в сочетании с фуникуловаскулитом в 1 случае. Плацентит отмечен в 1 случае. Выявленные осложнения были зарегистрированы у матерей, родивших в сроке гестации 25–28 недель.

Прогрессирование восходящей инфекции в ходе беременности в 8 случаях прослеживалось поэтапным развитием острого воспалительного процесса в репродуктивной системе матери, что определило следующую патогенетическую схему: кольпит – цервицит – децидуит – хориоамнионит – плацентит – фуникуловаскулит – внутриутробное инфицирование плода.

Среди инфекционных агентов, которые выявлены в раннем неонатальном периоде у исследуемых младенцев, преобладали следующие бактерии: Acinetobacter – в 14 случаях в первой подгруппе и 2 случаях во второй подгруппе; Klebsiella pn. – в 8 случаях в первой подгруппе и в 3 случаях во второй подгруппе; Streptococcus spp. – в 8 случаях в первой подгруппе и в 6 случаях во второй подгруппе; Enterococcus spp. – в 4 случаях в первой подгруппе и в 1 случае во второй подгруппе; Staphilococcus epid. – в 8 случаях в первой подгруппе и в 1 случае во второй подгруппе; Staphilococcus aur. в 3 случаях в первой подгруппе; E.coli – в 3 случаях в первой подгруппе и в 1 случае во второй подгруппе; Staphilococcus haem. – в 2 случаях в первой подгруппе и в 2 случаях во второй подгруппе; Enterobacter – в 2 случаях в первой подгруппе; Candida – в 1 случае во второй подгруппе.

Проведен анализ заболеваемости исследуемых недоношенных младенцев: структуру заболеваемости отражает таблица 4.

Таблица 4 – Структура заболеваемости детей исследуемых групп в неонатальном периоде (%, абс. число)

Показатели	Первая подгруппа	Вторая подгруппа
Анемия	40,0% (6)	41,67% (5)
Энцефалопатия новорожденного	100,0% (15)	100,0% (12)
Бронхолегочная дисплазия	86,67% (13)	33,33% (4)
Респираторный дистресс-синдром	100,0% (15)	91,67% (11)
Апноэтический синдром	6,67% (1)	0
Внутриутробная инфекция, в т.ч. пневмония	93,33% (14)	83,33% (10)
Сепсис	46,67% (7)	0
Асфиксия тяжелая	0	8,33% (1)
Легочно-сердечная недостаточность	60,0% (9)	50,0% (6)
Асфиксия умеренная	20,0% (3)	8,33% (1)
Белково-энергетическая недостаточность	6,67% (1)	8,33% (1)

Продолжение таблицы 4

Показатели	Первая подгруппа	Вторая подгруппа
Неонатальная желтуха	33,33% (5)	66,67% (8)
Незавершенный ангиогенез сетчатки	60,0% (9)	25,0% (3)
Ретинопатия недоношенного	73,33% (11)	58,33% (7)
Гидроцефалия	6,67% (1)	0
Гастро-эзофагеальный рефлюкс	6,67% (1)	0
ДВС-синдром	0	8,33% (1)
Задержка внутриутробного роста	6,67% (1)	25,0% (3)
Геморрагический синдром	6,67% (1)	0
Мозговая кома	0	8,33% (1)
Врожденный порок развития легких	0	8,33% (1)
Резус иммунизация/ГБН	0	8,33% (1)
Обменная нефропатия	26,67% (4)	8,33% (1)
Пахово-мошоночная грыжа	20,0% (3)	0
Пупочная грыжа	6,67% (1)	8,33% (1)
Трахеомаляция	6,67% (1)	0

При рождении состояние всех исследуемых недоношенных новорожденных расценивалось как тяжелое и крайне тяжелое, обусловленное асфиксией и респираторным дистресс синдромом. Асфиксия тяжелой степени при рождении зафиксирована в 1 случае во второй подгруппе; асфиксия умеренной степени – отмечена у всех детей первой подгруппы и у 6 детей второй подгруппы.

С целью возмещения дефицита эндогенного сурфактанта при рождении всем недоношенным детям вводился препарат сурфактанта (Куросурф). Респираторный дистресс-синдром отмечен у всех младенцев, рожденных в сроке гестации 25–28 недель и у 91,67% (11) детей, рожденных в сроке 29–33 недели. Для поддержания адекватного газообмена всем детям выполнялась ИВЛ. Бронхолегочная дисплазия реализовалась в 86,67% (13) случаев в первой подгруппе и в 33,33% (4) случаев во второй подгруппе. Трахеомаляция являлась осложнением длительной ИВЛ в 1 случае у ребенка первой подгруппы.

Легочно-сердечная недостаточность являлась осложнением в 9 случаях у детей первой подгруппы и в 6 случаях у детей второй подгруппы. Для стабилизации гемодинамики применялась инотропная и вазопрессорная терапия.

Внутриутробная инфекция (инфекция, специфичная для перинатального периода) диагностирована у 14 младенцев, рожденных в сроке гестации 25–28 недель (первая подгруппа), и у 10 детей, рожденных в сроке гестации 29–33 недели (вторая подгруппа). Сепсис новорожденного зарегистрирован у 7 детей в первой подгруппе. Инфекция, специфичная для перинатального периода, диагностировалась на основании совокупности клинико-лабораторных данных, выявлении критериев воспаления, органной дисфункции, рентгенологических данных.

Неонатальная желтуха потребовала фототерапии у 5 младенцев первой подгруппы и у 8 детей второй подгруппы.

Анемия недоношенных диагностировалась в 40,0% (6) случаев в первой подгруппе и в 41,67% (5) случаев во второй подгруппе. ДВС синдром являлся осложнением раннего неонатального периода у 1 ребенка со сроком гестации 33 недели. Геморрагический синдром отмечен в 1 случае у ребенка со сроком гестации 28 недель. Гемолитическая болезнь новорожденного выявлена в 1 случае во второй подгруппе.

Патология органа зрения у недоношенных детей представлена незавершенным ангиогенезом сетчатки (9 случаев в первой подгруппе и 3 – во второй подгруппе) и ретинопатией недоношенного (11 случаев впервой подгруппе и 7 – во второй подгруппе).

Обменная нефропатия являлась транзиторным состоянием у 4 недоношенных детей первой подгруппы и у 1 младенца второй подгруппы. Каликоэктазия выявлялась чаще в первой подгруппе – 3 случая.

Пахово-мошоночная грыжа диагностирована у 3 детей первой подгруппы, пупочная грыжа установлена в единичных случаях в каждой подгруппе.

При эхокардиографии малые аномалии развития сердца чаще выявлялись у младенцев первой подгруппы – 10 случаев, во второй подгруппе – 5 случаев. Врожденные пороки сердца чаще диагностированы у детей со сроком гестации 25–28 недель: дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) – 5 случаев, дефект межжелудочковой перегородки – 1 случай, открытый артериальный проток (ОАП) – 6 случаев, гипоплазия левой ветви легочной артерии – 1 случай. Врожденные пороки сердца у детей второй подгруппы представлены ДМПП – 7 случаев, ОАП – 2 случая. Дилатация правых отделов сердца установлена чаще у детей со сроком гестации 29–33 недели: в 5 случаях в первой подгруппе и в 7 случаях во второй подгруппе. Гипертрофия миокарда выявлена в 3 случаях во второй подгруппе. Регургитация на клапанах сердца отмечена у 3 детей, рожденных в сроке гестации 29–33 недели, и у 2 младенцев со сроком гестации 25–28 недель.

Особенности проводящей системы сердца у детей первой подгруппы представлены синдромом ранней реполяризации левого желудочка – 1 случай и неполной блокадой правой ножки пучка Гисса – 1 случай. В подгруппе детей, рожденных в сроке 29–33 недели, при электрокардиографии выявлены замедление AV-проведения – 1 случай, миграция водителя ритма – 1 случай, гипертрофия правого желудочка – 1 случай, экстрасистолия – 1 случай и умеренные изменения в миокарде – в 1 случае.

Заключение. Перинатальному инфицированию принадлежит ведущая роль среди причин заболеваемости недоношенных младенцев. Внутриутробное инфицирование предопределяет полиэтиологичность патологии недоношенных младенцев; является фактором локализации патологического процесса и тяжести поражения. Выявление этиотропных причин внутриутробного инфицирования может служить одним из путей снижения частоты неблагоприятных перинатальных исходов.

Литература

1. Гузева, В.И., Иванов, Д.О., Александрович Ю.С. и др. Неотложная неврология новорожденных и детей раннего возраста. – Санкт-Петербург : СпецЛит; 2017.

2. Poryo, M, Boeckh, JC, Ante-, peri- and postnatal factors associated with intraventricular hemorrhage in very premature infants // Early Hum Dev. – 2018. – 116:8. – DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2017.08.010.

3. Савельева, Г.М., Шалина, Р.И., Сичинава, Л.Г., и др. Акушерство: учебник. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – с. 589–590.

THE ROLE OF THE INFECTIOUS AND HYPOXIC FACTOR IN THE PATHOGENESIS OF DISEASES IN PREMATURE CHILDREN

Simchenko A.V., Devyaltovskaya M.G., Ulezko E.A., Kozorez T.V., Kramko D.A.

State institution «Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child», Minsk, Belarus

We was assessed the influence of the infectious factor on the premature disintegration of the "mother-placenta-fetus" complex and the formation of perinatal pathology in premature babies. Among the antenatal risk factors for the development of cerebral ischemia, the greatest role belongs to intrauterine infection. The severity of the condition of premature infants with hypoxic-ischemic encephalopathy due to intrauterine infection, immaturity of organs and systems determines defines a comprehensive examination, intensive monitoring and treatment, and identification of markers for the development of complications.

Keywords: premature babies, intrauterine infection, hypoxic-ischemic encephalopathy, cerebral ischemia.

Поступила 16.09.2022

УДК 616.831-005.4:616.831-005.1-053.32

ОСОБЕННОСТИ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО КРОВОТОКА У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С ИШЕМИЕЙ МОЗГА

Симченко А.В, Девялтовская М.Г., Улезко Е.А., Козорез Т.В., Бартош Е.А.

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

Изучены особенности церебрального кровотока у недоношенных младенцев, рожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела, в неонатальном периоде. У исследуемых детей зарегистрированы повышенные индексы резистентности, что свидетельствует о вазоспазме магистральных артерий головного мозга. Выявленный тип реакций предохраняет головной мозг от гиперперфузии, в то же время являясь причиной пониженного снабжения тканей головного мозга артериальной кровью.

Ключевые слова: недоношенные дети, нейровизуализация, допплерометрия, индексы резистентности, ишемия мозга, гипоксически-ишемическая энцефалопатия.

Введение. Частота рождения недоношенных младенцев, имеющих экстремально низкую и очень низкую массу тела, увеличивается в динамике за последние десятилетия. Изучение состояния здоровья таких пациентов, а также пути его улучшения и минимизация рисков осложнений остаются приоритетными задачами

современной перинатологии. Выхаживание недоношенных детей является одним из самых высокотехнологичных видов помощи [1]. Перинатальная патология у младенцев с экстремально низкой и очень низкой массой тела характеризуется большей тяжестью нарушений, прежде всего вследствие церебральной ишемии и высоких рисков формирования патологии центральной нервной системы [2]. Перинатальные исходы определяются не только степенью незрелости, но и своевременностью диагностики, выделением пациентов в группу высокого риска, возможностью медицинской абилитации [3]. Особо важную задачу в перинатальной неврологии представляет оценка состояния вещества и ликвородинамического пространства головного мозга недоношенных детей с целью выявления ранних признаков повреждений. Нейровизуализационная диагностика позволяет установить уровень и степень поражения центральной нервной системы, выявить риски осложнений, оценить результаты лечения, определить прогноз [4].

Цель исследованяи: выявить особенности церебрального кровотока у младенцев, рожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела, которые в неонатальном периоде имели диагноз «Ишемия мозга (P 91.0)».

Материалы и методы исследованяи. Исследование выполнено в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» (г. Минск). Обследование и лечение недоношенных детей осуществлялось на базе клинического отдела анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии для новорожденных детей; нейросонография с проведением допплерометрии сосудов головного мозга выполнялась врачами отделения лучевой диагностики; аналитическая обработка информации, полученной в результате проведения исследования, осуществлялась в лаборатории проблем здоровья детей и подростков.

Предметом исследования явились данные, полученные при проведении ультразвукового, допплерометрического исследования головного мозга, а также магнитно-резонансной томографии. Обследованы 27 недоношенных младенцев, рожденных в сроке гестации 25–33 недели. Нейросонография осуществлялась исследуемым детям на 1, 3, 7 сутки жизни и в возрасте 1 месяц. Допплерометрия сосудов головного мозга выполнялась в передней мозговой, базиллярной и средних мозговых артериях.

Исследуемые пациенты были разделены на две подгруппы: первую подгруппу составили 15 недоношенных младенцев, имеющих срок гестации 25–28 недель; вторую подгруппу составили 12 недоношенных детей со сроком гестации 29–33 недели.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с применением пакета прикладной программы «Statistica 8.0» (Лицензия № STA 862D175437Q). Описательная статистика качественных признаков представлена абсолютными и относительными частотами (абс., %). Для величин, имеющих нормальное распределение, рассчитывались средняя арифметическая (M) и стандартное отклонение (SD). Центральные тенденции и дисперсии количественных признаков, не имеющих нормального распределения, представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25–Q75).

Результаты исследованяи и обсуждение. Энцефалопатия новорожденного выявлена и подтверждена инструментальными методами у всех исследуемых новорожденных. Данные нейросонографии отражает таблица 1.

Признаки незрелости при нейросонографии выявлены у 100% недоношенных детей в обеих подгруппах. Перивентрикулярные кровоизлияния 1 степени установлены

у 4 младенцев первой подгруппы и у 5 новорожденных второй подгруппы; кровоизлияния 3 степени – у 2 младенцев первой подгруппы и у 1 ребенка второй подгруппы; кровоизлияние 4 степени выявлено у 1 младенца второй подгруппы. Внутрижелудочковые кровоизлияния 3 и 4 степени диагностированы у 3 младенцев, рожденных в сроке гестации 25–28 недель, и у 1 ребенка со сроком гестации 33 недели.

Таблица 1 – Данные нейросонографии недоношенных младенцев в неонатальном периоде (%, абс. число)

Показатели	Первая подгруппа	Вторая подгруппа
Признаки незрелости	100,0% (15)	100,0% (12)
ПВК1	26,67% (4)	41,67% (5)
ПВК3	13,33% (2)	8,33% (1)
ПВК4	0	8,33% (1)
ВЖК3	13,33% (2)	0
ВЖК4	6,67% (1)	8,33% (1)
ПВЛ	13,33% (2)	8,33% (1)
Расширение БЖ	6,67% (1)	8,33% (1)
Асимметрия БЖ	53,33% (8)	25,0% (3)
Вентрикуломегалия	6,67% (1)	0
Вентрикулит	6,67% (1)	0
Гидроцефалия постгеморрагическая	13,33% (2)	0
Ишемическое поражение таламуса	13,33% (2)	0
Кисты сосудистых сплетений	13,33% (2)	0
Отек паренхимы ГМ	0	8,33% (1)
Субэпендимальные кисты	20,0% (3)	33,3% (4)

Перивентрикулярная лейкомаляция являлась следствием кровоизлияний в 2 случаях у младенцев первой подгруппы и в 1 случае у ребенка второй подгруппы. Отек вещества головного мозга зафиксирован в 1 случае. Ишемическое поражение таламуса диагностировано при нейровизуализации в 2 случаях у младенцев первой подгруппы. Вентрикуломегалия и вентрикулит обнаружены в 1 случае. Асимметрия боковых желудочков установлены в 8 случаях у детей первой подгруппы и в 3 случаях у детей второй подгруппы; в том числе с расширением – в единичных случаях в каждой подгруппе. Постгеморрагическая гидроцефалия развилась в 2 случаях в первой подгруппе. Кисты сосудистых сплетений выявлены в 2 случаях в первой подгруппе; субэпендимальные кисты диагностированы в 3 случаях у младенцев со сроком гестации 25–28 недель и в 4 случаях у детей, рожденных в сроке гестации 29–33 недели.

Данные допплерометрии сосудов головного мозга у недоношенных детей на 1, 3, 7 сутки жизни и в возрасте 1 месяц отражают таблицы 2–5.

Таблица 2 – Результаты допплерометрии сосудов головного мозга у недоношенных младенцев на 1 сутки жизни, Me (Q25–Q75)

Артерия	Показатель допплерометрии	Первая подгруппа	Вторая подгруппа
ПМА	IR	0,77 (0,62–0,78)	0,67 (0,66–0,7)
	V кровотока, систола	32,55 (21,5–44,0)	27,50 (18,0–46,0)
	V кровотока, диастола	8,50 (7,5–9,0)	8,50 (5,82–16,0)
СМА справа	IR	0,70 (0,59–0,76)	0,63 (0,59–0,67)
	V кровотока, систола	17,0 (15,5–24,0)	16,85 (16,0–26,0)
	V кровотока, диастола	6,00 (4,5–6,5)	7,40 (5,0–10,0)
СМА слева	IR	0,70 (0,59–0,73)	0,63 (0,61–0,65)
	V кровотока, систола	16,0 (14,0–22,0)	19,9 (15,0–24,0)
	V кровотока, диастола	5,5 (4,0–6,0)	7,0 (5,0–11,0)
БА	IR	0,75 (0,7–0,8)	0,76 (0,68–0,79)
	V кровотока, систола	45,0 (28,0–46,0)	36,5 (28,0–60,0)
	V кровотока, диастола	11,0 (7,0–11,0)	8,15 (6,0–12,0)
Вена Галена, мм		8,0 (6,0–10,5)	7,00 (5,0–10,0)
Верхний сагиттальный синус, мм		3,6 (3,5–4,5)	3,0 (2,0–4,0)

Согласно данным, представленным в таблице 2, к особенностям церебральной гемодинамики, установленным при допплерометрии у недоношенных детей на 1 сутки жизни, можно отнести следующие. В группе недоношенных детей со сроком гестации 25–28 недель наиболее высокие IR отмечались в передней мозговой артерии – 0,77 (0,62–0,78) и в базилярной артерии 0,75 (0,7–0,8); наиболее высокие показатели линейных скоростей отмечены в бассейне базиллярной артерии 45,0 (28,0–46,0) см/с; скорость венозного кровотока в вене Галена находилась на уровне 8,0 (6,0–10,5) см/сек. В группе недоношенных детей со сроком гестации 29–33 недели наиболее высокие IR отмечались в бассейне базиллярной артерии 0,76 (0,68–0,79); скорость венозного кровотока в вене Галена находилась на уровне 7,00 (5,0–0,0) см/сек; максимальное повышение линейных скоростей отмечено в базиллярной артерии – 36,5 (28,0–60,0) см/сек.

Наименьшие значения IR установлены в подгруппе детей со сроком гестации 29–33 недели в бассейне передней мозговой артерии 0,67 (0,66–0,7).

Таблица 3 – Результаты допплерометрии сосудов головного мозга у недоношенных младенцев на 3 сутки жизни, Me (Q25–Q75)

Артерия	Показатель допплерометрии	Первая подгруппа	Вторая подгруппа
ПМА	IR	0,74 (0,63–0,76)	0,67 (0,63–0,71)
	V кровотока, систола	27,0 (23,0–36,0)	27,0 (20,0–44,0)
	V кровотока, диастола	8,0 (7,0–10,0)	9,05 (7,0–16,0)
СМА справа	IR	0,70 (0,59–0,75)	0,62 (0,59–0,71)
	V кровотока, систола	16,0 (15,0–19,0)	18,75 (17,0–29,0)
	V кровотока, диастола	5,20 (5,0–7,0)	6,5 (5,56–11,0)

Продолжение таблицы 3

Артерия	Показатель допплерометрии	Первая подгруппа	Вторая подгруппа
СМА слева	IR	0,69 (0,59–0,73)	0,64 (0,62–0,7)
	V кровотока, систола	17,0 (14,0–23,0)	19,5 (17,0–26,0)
	V кровотока, диастола	6,0 (5,0–6,0)	7,0 (6,0–10,0)
БА	IR	0,75 (0,62–0,82)	0,75 (0,65–0,79)
	V кровотока, систола	30,0 (27,0–41,0)	39,5 (25,0–60,0)
	V кровотока, диастола	10,0 (7,0–11,0)	9,0 (6,0–12,4)
Вена Галена		8,0 (5,0–10,0)	7,10 (6,0–10,0)
Верхний сагиттальный синус		3,0 (2,0–3,0)	3,0 (2,0–4,0)

Для церебральной гемодинамики недоношенных младенцев, рожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела, на 3 сутки жизни характерно сохранение особенностей, выявленных в первые сутки жизни. В группе детей, имеющих срок гестации 25–28 недель, сохраняются повышенные IR в магистральных артериях: передней мозговой – 0,74 (0,63–0,76) и в базилярной – 0,75 (0,62–0,82). В группе недоношенных детей, имеющих срок гестации 29–33 недели, повышенные IR отмечены в бассейне базилярной артерии – 0,75 (0,65–0,79). Венозный кровоток в вене Галена зарегистрирован на уровне 8,0 (5,0–10,0) см/сек в первой подгруппе и 7,10 (6,0–10,0) см/сек – во второй подгруппе. Наименьшие значения IR отмечены в подгруппе детей со сроком гестации 29–33 недели в бассейне передней мозговой артерии – 0,67 (0,63–0,71).

Данные допплерометрии сосудов головного мозга у недоношенных младенцев на 7 сутки жизни отображены в таблице 4.

Таблица 4 – Результаты допплерометрии сосудов головного мозга у недоношенных младенцев на 7 сутки жизни, Me (Q25–Q75)

Артерия	Показатель допплерометрии	Первая подгруппа	Вторая подгруппа
ПМА	IR	0,73 (0,66–0,77)	0,72 (0,68–0,75)
	V кровотока, систола	28,0 (22,0–29,0)	31,0 (28,0–47,0)
	V кровотока, диастола	7,0 (6,0–8,0)	9,0 (8,0–14,0)
СМА справа	IR	0,71 (0,61–0,76)	0,67 (0,64–0,73)
	V кровотока, систола	19,5 (16,0–28,0)	18,0 (16,0–31,0)
	V кровотока, диастола	6,00 (5,0–7,0)	7,0 (4,0–9,0)
СМА слева	IR	0,71 (0,66–0,77)	0,68 (0,63–0,73)
	V кровотока, систола	22,0 (12,0–27,0)	18,0 (16,0–26,0)
	V кровотока, диастола	6,0 (3,0–7,0)	6,0 (5,0–7,0)
БА	IR	0,79 (0,74–0,82)	0,77 (0,73–0,8)
	V кровотока, систола	39,0 (32,0–65,0)	36,0 (30,0–61,0)
	V кровотока, диастола	9,0 (6,0–11,0)	8,0 (6,0–12,0)
Вена Галена		10,0 (6,0–11,0)	9,5 (7,0–11,0)
Верхний сагиттальный синус		3,0 (2,0–3,0)	3,0 (2,3–6,0)

Для младенцев, рожденных со сроком гестации 25–28 недель, в возрасте 7 суток жизни характерны явления вазоспазма и гипоперфузии, о чем свидетельствуют повышенные IR во всех магистральных артериях: передней мозговой – 0,73 (0,66–0,77), базилярной – 0,79 (0,74–0,82); средней мозговой справа – 0,71 (0,61–0,76) и слева – 0,71 (0,66–0,77). Для детей второй подгруппы со сроком гестации 29–33 недели явления вазоспазма подтверждают повышенные IR в передней мозговой артерии – 0,72 (0,68–0,75) и в базилярной артерии – 0,77 (0,73–0,8). Характерно сохранение повышенных скоростей в вене Галена в обеих подгруппах: 10,0 (6,0–11,0) см/сек – в первой подгруппе и 9,5 (7,0–11,0) см/сек – во второй подгруппе.

Проведена допплерометрия сосудов головного мозга у исследуемых младенцев в возрасте 1 месяца жизни. Результаты представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Результаты допплерометрии сосудов головного мозга у недоношенных младенцев в возрасте 1 месяца жизни, Me (Q25–Q75)

Артерия	Показатель допплерометрии	Первая подгруппа	Вторая подгруппа
ПМА	IR	0,78 (0,72–0,80)	0,74 (0,71–0,81)
	V кровотока, систола	44,0 (34,0–52,0)	50,50 (44,0–56,5)
	V кровотока, диастола	9,0 (7,0–11,0)	13,0 (9,0–15,0)
СМА справа	IR	0,72 (0,66–0,74)	0,74 (0,72–0,76)
	V кровотока, систола	20,0 (15,0–31,0)	26,5 (24,5–37,0)
	V кровотока, диастола	6,00 (5,0–7,0)	7,0 (6,0–9,0)
СМА слева	IR	0,72 (0,67–0,76)	0,74 (0,7–0,77)
	V кровотока, систола	21,0 (15,0–23,0)	28,0 (23,0–38,0)
	V кровотока, диастола	5,0 (5,0–8,0)	7,0 (7,0–9,0)
БА	IR	0,83 (0,8–0,84)	0,83 (0,78–0,85)
	V кровотока, систола	53,0 (38,0–65,0)	54,0 (40,5–68,0)
	V кровотока, диастола	9,0 (7,0–12,0)	10,0 (7,0–12,5)
Вена Галена,		11,0 (10,0–12,0)	7,00 (6,0–8,5)
Верхний сагиттальный синус		3,0 (2,5–5,0)	4,3 (3,5–6,0)

Как видно из таблицы 5, у детей в возрасте 1 месяц жизни сохраняются повышенные IR. В передней мозговой артерии IR составил 0,78 (0,72–0,80) – у детей первой подгруппы и 0,74 (0,71–0,81) – у детей второй подгруппы. Отмечены признаки вазоспазма в бассейне средней мозговой артерии: у младенцев первой подгруппы – 0,72 (0,66–0,74) справа и 0,72 (0,67–0,76) слева. Такая же тенденция характерна и для младенцев второй подгруппы, у которых повышенные IR фиксировались в средней мозговой артерии на уровне 0,74 (0,72–0,76) – справа, 0,74 (0,7–0,77) – слева. У младенцев обеих подгрупп в возрасте 1 месяца жизни зафиксировано максимальное повышение IR в базилярной артерии: 0,83 (0,8–0,84) у детей со сроком гестации 25–28 недель и 0,83 (0,78–0,85) – у детей со сроком гестации 29–33 недели. Зафиксировано сохранение более высокой скорости кровотока в вене Галена у младенцев со сроком гестации 25–28 недель – 11,0 (10,0–12,0) см/сек; нормализация венозного оттока во второй подгруппе – 7,00 (6,0–8,5) см/сек.

Заключение. Проведенные исследования выявили, что для церебральной гемодинамики недоношенных младенцев, рожденных в сроке гестации 25–33 недели, в неонатальном периоде характерно нарушение в виде вазоспазма в крупных магистральных артериях головного мозга.

Тенденция к вазоспазму мозговых артерий, обусловленная несовершенством системы ауторегуляции мозгового кровотока, проявлялась с 1 суток жизни в подгруппе недоношенных детей, рожденных в сроке гестации 25–28 недель, о чем свидетельствовали повышение IR в передней мозговой и базилярной артерии в первые сутки. Наименьшие значения IR отмечены в подгруппе детей со сроком гестации 29–33 недели в бассейне передней мозговой артерии в возрасте 1–3 суток жизни, что указывало на более высокий уровень кровоснабжения лобных долей головного мозга.

Наиболее выраженные признаки гипоперфузии головного мозга, обусловленной сохраняющимся вазоспазмом, отмечались у недоношенных младенцев обеих подгрупп в возрасте 1 месяца жизни, что подтверждают данные допплерометрического исследования: зафиксированы повышенные IR в передней мозговой, базилярной и средней мозговых артериях. Максимальное повышение IR зарегистрировано в базилярной артерии и составило 0,83 (0,8–0,84) – для младенцев первой подгруппы и 0,83 (0,78–0,85) – для детей второй подгруппы. Выявленные изменения гемодинамики в бассейне базиллярной артерии свидетельствовали о низком уровне кровоснабжения мозжечка, моста и продолговатого мозга.

У недоношенных детей обеих подгрупп отмечены повышенные скорости венозного кровотока в вене Галена в динамике первых 7 суток жизни. В группе детей, имеющих срок гестации 25–28 недель, тенденция к повышенной скорости венозного кровотока сохранялась в динамике первого месяца жизни, что можно расценивать как компенсаторный механизм в условиях нарушения ауторегуляции мозгового кровотока. Повышение давления в венозных синусах приводило к рефлекторному вазоспазму магистральных артерий головного мозга и повышению индексов резистентности в них.

При допплерометрии сосудов головного мозга у младенцев обеих подгрупп выявлено увеличение линейных скоростей кровотока в возрасте 1 месяца жизни, что может характеризовать этот период как переход мозгового кровоснабжения на новый уровень, отличающийся большей интенсивностью.

Выявленные особенности мозгового кровотока у недоношенных младенцев могут быть обусловлены влиянием центральной гемодинамики на регуляцию церебрального кровотока, а именно лево-правое шунтирование крови посредством фетальных коммуникаций, и патоморфологическими особенностями строения сосудистой системы головного мозга (низкая плотность капилляров головного мозга, малое количество эластических волокон в мозговых артериях).

Литература

1. Novak, C.M. Perinatal Brain Injury: Mechanisms, Prevention, and Outcomes. Clin Perinatol. / C.M. Novak, M. Ozen, I. Burd // Clin Neurol. – 2018. – №45(2). – P.357–375. – DOI: 10.1016/j.clp.2018.01.015.

2. Schneider, J. Preterm brain Injury: White matter injury / J. Schneider, S.P. Miller // Handb Clin Neurol. – 2019. – №162. – P.155–172. – DOI: 10.1016/B978-0-444-64029-1.00007-2.

3. Polavarapu, S.R. Utility of prenatal Doppler ultrasound to predict neonatal impaired cerebral autoregulation / S.R. Polavarapu, G.D. Fitzgerald, S. Contag, S.B. Hoffman // J. Perinatol. – 2018. – №38(5). – P. 474–481. – DOI: 10.1038/s41372-018-0050-x.

4. Нейробиологические основы возникновения и восстановительного лечения перинатального поражения центральной нервной системы у детей / ФГАУ «Науч. центр здоровья детей» Минздрава России, Союз педиатров России; под ред. Намазовой-Барановой Л. С. – М.: ПедиатрЪ, 2016.

FEATURES OF CEREBRAL BLOOD FLOW IN PREMATURE CHILDREN WITH BRAIN ISCHEMIA

Simchenko A.V., Devyaltovskaya M.G., Ulezko E.A., Kozorez T.V., Bartosh E.A.

State institution «Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child», Minsk, Belarus

We were studied the features of cerebral blood flow in premature infants born with extremely low and very low body weight in the neonatal period. The increased resistance indices were registered, which is typical for vasospasm of the main arteries of the brain. The identified feature protected the brain from hyperperfusion, but at the same time caused a reduced supply of arterial blood to the brain tissues.

Keywords: premature babies, neuroimaging, Doppler, resistance indices, cerebral ischemia, hypoxic-ischemic encephalopathy.

Поступила 16.09.2022

УДК 616.61-008.6-036.11-07-053.3 (048.8)

КЛАССИФИКАЦИЯ И СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У НОВОРОЖДЕННЫХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Уварова Е.В.

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

Резюме. В статье представлены данные о современной классификации острого повреждения почек (ОПП) у новорожденных, а также методы ранней диагностики ОПП.

Ключевые слова: новорожденные, острое повреждение почек (ОПП), RIFLE, AKIN критерии, липокалин-2, интерлейкин-18, цистатин С, молекула повреждения почки-1, N-ацетил-β-D-глюкозаминидаза.

Введение. Острое повреждение почек (ОПП) является актуальной проблемой педиатрической нефрологии. Актуальность проблемы ОПП у детей обусловлена многообразием причин развития и тяжестью ОПП с высоким риском исхода в хроническую болезнь почек (ХБП) в детском возрасте.

Острая почечная недостаточность (ОПН) – внезапное снижение функции почек, которое проявляется нарастающей азотемией, нарушением водно-электролитного и кислотно-щелочного баланса. Основные клинические признаки ОПН – резкое снижение объема мочи, повышение уровня креатинина плазмы крови. Основные причины ОПН у новорожденных – преренальные, связанные с недостаточным

кровоснабжением в следствие гипоперфузии [1]. Нарушение почечного кровотока связано с артериальной гипотензией, гипоксией, инфекцией. ОПН также может быть обусловлена поражением почечной паренхимы (ренальные причины) и постренальными причинами (обструкция мочевыводящих путей) [2]. Необходимо отметить, что применение некоторых лекарственных препаратов (аминогликозидов, фуросемида, индометацина) может вызывать острую почечную недостаточность у новорожденных. Исторически ОПН расценивалось как в принципе обратимая патология, при этом подразумевалось, что функция почек восстанавливается до исходного уровня. Однако современные данные, полученные как в экспериментах на животных, так и в клинических исследованиях, свидетельствуют, что ОПН с высокой вероятностью может приводить к необратимому повреждению почек [3]. Результаты исследований последних лет позволяют утверждать, что острая почечная недостаточность напрямую связана с плохим прогнозом (продолжительностью пребывания в стационаре, потребностью в искусственной вентиляции легких, смертностью). Наблюдения в катамнезе показали высокую частоту развития хронической болезни почек у выживших детей, перенесших поражение почек в периоде новорожденности [4]. Учитывая актуальность проблемы поражения почек у новорожденных детей, возникает необходимость в применении единой рабочей классификации острого повреждения почек, использовании ранних и достоверных маркеров повреждения почечной ткани.

Классификация. В 2000 году была создана международная согласительная комиссия Acute Dyalysis Quality Initiative (ADQI), целью которой явилось создание единых критериев ОПН, а также выработка единых подходов к диагностике, лечению и профилактике [5]. Основные положения этих рекомендаций были приняты на согласительных конференциях (2000-2004 годы). В частности, впервые предложен термин «острое повреждение почек» (ОПП, acute kidney injury (AKI)) вместо термина «острая почечная недостаточность» и сохранение термина «ОПН» только для наиболее тяжелых случаев острого повреждения почек [6]. Диагноз «острое повреждение почек» может устанавливаться при быстром (в течение 48 часов) снижении функции почек, которое определяется как нарастание креатинина крови более чем в 1,5 раза по сравнению с исходным уровнем и/или объективно отмеченная олигурия (снижение диуреза до значений менее 0,5 мл/кг/ч за 6 ч у новорожденного и менее 1 мл/кг/ч у ребенка первого года жизни) [7]. Данная патология часто обусловлена критическим состоянием ребенка, при котором одна или несколько жизненно важных функций организма существенно ограничены либо полностью выключены. Морфофункциональная незрелость потенцирует развитие повреждения почек, особенно при обструктивных уропатиях, инфекциях, гипоксических состояниях и проведении реанимационных мероприятий [8]

В 2004 г. рабочая группа «Инициативы по улучшению качества острого диализа» (Acute Dialysis Quality Initiative) предложила классифицировать ОПП по степени тяжести [6], взяв за основу степень повышения сывороточного креатинина, снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации и диуреза. Таким образом была создана система стратификации тяжести острого поражения почек – RIFLE-критерии. Аббревиатура RIFLE обозначает степень повреждения по увеличению тяжести острой почечной дисфункции: Risk – риск, Injury – повреждение, Failure – недостаточность, Loss – утрата функции почек более 4 недель и End Stage Renal Disease – терминальная почечная недостаточность [5].

В 2007 г. исследовательская группа Acute Kidney Injury Network (AKIN) предложила систему стратификации тяжести ОПП, представляющую собой модификацию классификации RIFLE для повышения ее чувствительности. Данная система, основанная на изменениях креатинина сыворотки крови и/или объема мочи, во многом близка к системе RIFLE, но все же отличается от нее по ряду признаков. Классы L и E по системе RIFLE выведены из данной классификации и рассматриваются как исходы ОПП. В то же время категория R в системе RIFLE совпадает с критериями диагноза первой стадии ОПП в системе AKIN, а классы I и F по RIFLE соответствуют второй и третьей стадиям по AKIN. В 2011 г. была принята шкала AKIN, адаптированная для новорожденных – nAKIN (таблица 1) [9].

Таблица 1 – Стадии ОПП у новорожденных по AKIN (nAKIN), 2011

Стадия*		Креатинин сыворотки (мг%)
0	Нулевая	Не изменен или повышен, но <0,3мг%
1	Легкая	≥0,3мг% или 150–200% от предыдущего значения параметра
2	Умеренная	>200–300% от предыдущего значения параметра
3	Тяжелая	>300% от предыдущего значения параметра или ≥2,5мг% или диализ

Примечание: *– Отсутствуют врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей

Вслед за модифицированной для детей классификацией pRIFLE, в которой критерии отличались от критериев RIFLE в определении клиренса креатинина по Schwartz [10], в 2013 году были предложены критерии RIFLE для новорожденных – nRIFLE (таблица 2) [3], основанные только на снижении диуреза. Такая модификация учитывала специфическую патофизиологию новорожденных пациентов. Предложено считать диурез нормальным, если он выше 1,5 мл/кг/ч [5].

Таблица 2 – Стратификация тяжести ОПП у новорожденных в соответствии с критериями nRIFLE, 2013

Стадия		Критерий диуреза
R	Риск	<1,5 мл/кг/ч на протяжении 24 часов
I	Повреждение	<1 мл/кг/ч на протяжении 24 часов
F	Недостаточность	<0,7 мл/кг/ч на протяжении 24 часов или анурия на протяжении 12 часов
L	Потеря почечной функции	Персистирующая ОПП – полная потеря функции почек в течение более четырех недель
E	Терминальная почечная недостаточность	Терминальная стадия болезни почек на протяжении более трех месяцев

Современные аспекты диагностики острого повреждения почек. Для диагностики ОПП у новорожденных необходимо оценить следующие стандартные показатели: объем выделяемой мочи, осмолярность и относительную плотность мочи, концентрацию креатинина, мочевины, мочевой кислоты, β2-микроглобулина, лизоцима, электролитов в сыворотке крови и моче, скорость клубочковой фильтрации по клиренсу эндогенного креатинина, рассчитанную по формуле Schwartz [1]. Большое

значение для диагностики поражения органов мочевой системы имеют ультразвуковое исследование с допплерографией почечных артерий. В последние годы проведено множество исследований, посвященных выявлению ранних специфических маркеров острого повреждения почек. Повышенные уровни сывороточного креатинина не информативны в отношении времени повреждения почек, его локализации, тяжести клубочкового или канальцевого повреждения. Большинство авторов сходятся во мнении, что наиболее информативными для ранней диагностики ОПП являются белки, относящихся к группе биомаркеров острого повреждения почек (липокалин-2, интерлейкин-18, молекула повреждения почки-1, цистатин С) [4, 11].

Липокалин-2 (липокалин-2, Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin, NGAL) Липокалин-2 – один из наиболее информативных биомаркеров ОПП. Первоначально NGAL был выделен из супернатанта активированных нейтрофилов человека и позднее обнаружен в тубулярном эпителии почек. Липокалин-2 выходит в плазму крови из вторичных гранул активированных нейтрофилов, но синтезироваться он может в разных органах и в разных типах их клеток. Липокалин-2 является белком-компонентом острой фазы воспалительного ответа. Его основные функции заключаются в стимулировании пролиферации поврежденных клеток, в первую очередь, эпителиальных, а также в противодействии бактериальным инфекциям [12]. Уровни NGAL являются диагностическими и прогностическими при ОПП: нарастают быстро, на 1–2 дня раньше, чем креатинин, и отражают остроту и тяжесть повреждения почек. При этом уровни NGAL в плазме, сыворотке и в моче имеют сходное диагностическое и прогностическое значение. Следовательно, можно использовать определение данного биомаркера в моче и не проводить забор крови у новорожденных. Наиболее высокий пограничный уровень NGAL в моче у детей – 100–135 нг/мл. Липокалин-2 может использоваться как маркер нефротоксичности лекарственных препаратов. Группа авторов наблюдали 19 детей со стероидзависимым нефротическим синдромом, получающих циклоспорин, у которых измерялись уровни NGAL в моче и в плазме крови [13]. Перед назначением циклоспорина уровни указанных маркеров были такими же, как и в контрольной группе, однако они повысились во время применения данного препарата. Была отмечена прямая зависимость между уровнями липокалина-2 в моче и сыворотке крови и концентрацией циклоспорина в сыворотке крови пациентов.

Интерлейкин-18 (ИЛ-18, Interleukin-18, IL-18) является провоспалительным цитокином, продуцируется большим количеством клеток, в том числе макрофагами, остеобластами, клетками почечного и кишечного эпителия. Было установлено, что пиковые концентрации ИЛ-18 в моче повышались с возрастанием тяжести ОПП у критических больных детей, но были непоказательны как ранний прогностический фактор ОПП. Опубликованные в литературе данные исследований связывают патогенез тубулоинтерстициальных повреждений с воспалительными процессами и образованием цитокинов на разных стадиях повреждения в гломерулах [14]. ИЛ-18 оценивают как маркер агрессивного нефротоксического действия проводимой терапии. Возможно использование ИЛ-18 на отдаленных стадиях наблюдения за пациентами, перенесшими ОПП, как маркера прогрессирования патологических процессов в почках.

Молекула повреждения почки 1 типа (Kidney injury molecule-1, KIM-1) является трансмембранным гликопротеином, локализованным преимущественно в апикальной мембране проксимальных канальцев, содержание которого увеличивается на поверхности эпителиальных клеток при повреждении почек. Белок также известен

как TIM-1, поскольку экспрессируется на низком уровне субпопуляциями активированных Т-клеток. После повреждения канальцев почек, KIM-1 начинает выводиться с мочой. Увеличение выделения KIM-1 с мочой более специфично для ишемического поражения почек и не зависит от других повреждающих факторов [15]. Его высокие концентрации также предполагают неблагоприятный исход ОПН.

Цистатин С (cystatin C, CysC) тоже относят к группе биомаркеров острого повреждения почек, но он не является непосредственно маркером паренхиматозного повреждения, а отражает изменения скорости клубочковой фильтрации. Цистатин С в настоящее время признан мировым медицинским сообществом, как самый точный эндогенный маркер скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Цистатин С по своим диагностическим характеристикам значительно превосходит креатинин, практически не зависит ни от мышечной массы, ни от возраста ребенка. Группой ученых под руководством George J. Schwartz в 2009 г. была предложена новая эмпирическая формула для расчета СКФ у детей (1–16 лет), в которой учитываются уровень цистатина С, креатинина и мочевины в сыворотке крови [10]:

GFR= 39,1 × [height/Scr] 0,516 × [1,8/cystatin C] 0,294 × [30/BUN]0,169 × 1,099male × [height/1,4]0,188,

где GFR – скорость клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73м); height – рост (м); Scr – креатинин сыворотки (мг/дл); cystatin C – цистатин С сыворотки (мг/л); BUN – азот мочевины крови (мг/дл); male – использование множителя 1,099 для детей мужского пола.

Проведенные исследования показали [11], что нормативные показатели биомаркеров ОПП в сыворотке крови и в моче у новорожденных зависят от параметров гестационного возраста. Данные представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Уровни NGAL, KIM-1, IL-18 в моче и CysC в сыворотке крови у новорожденных в зависимости от гестационного возраста

Показатели	≤26 нед	26,1–28 нед	28,1–30 нед	30,1–36 нед	p
NGAL(нг/мл)	351 (271,456)	231 (161,333)	145 (96,218)	85 (53,134)	<0,001
IL-18(пг/мл)	42 (20,67)	41 (21,81)	30 (14,63)	67 (29,155)	<0,57
KIM-1(пг/мл)	226 (184,277)	158 (117, 212)	155 (112,213)	143 (99,207)	<0,04
Cys C(нг/мл)	911 (570,1454)	457 (195,1069)	230 (87,608)	133 (27,657)	<0,01

N-ацетил-β-D-глюкозаминидаза (NAG) – фермент щеточной каемки проксимальных канальцев, являющийся ранним биомаркером структурного повреждения почек. Так как данный показатель является стабильным, не зависит от бактериального загрязнения мочи, уровней лейкоцитурии и эритроцитурии, его принято считать наиболее точным и широко распространенным маркером тубулярного повреждения почек. Активность NAG хорошо коррелирует с гистологическими признаками травмы проксимальных канальцев и служит маркером, отражающим эффективность лечения [16].

Существует ряд современных биомаркеров острого повреждения почек, измерение которых в клиниках не является общедоступным. Это протеин печеночного типа, связывающий жирные кислоты (liver-typefattyacid-bindingprotein, LFABP). Клетки проксимальных канальцев экспрессируют LFABP, который участвует в транспорте и метаболизме фильтруемых свободных жирных кислот. D. Portilla, C. Dent, T. Sugaya и соавторами у 40 детей, перенесших операцию на сердце в связи с врожденной патологией, оценивали анализы мочи до операции и через 4–12 ч после операции, ежедневно регистрировался креатинин в сыворотке крови, LFABP [17]. Авторы установили, что концентрации LFABP повышались спустя 4–12 ч у пациентов с ОПП и без ОПП, но значительно выше у детей, у которых в последующем развивалось ОПП. L-FABR повышался за день до повышения креатинина сыворотки и прогнозировал последующее ОПП.

В настоящее время ведется поиск новых ранних биомаркеров острого повреждения почек.

Заключение. Таким образом, проведенные многочисленные исследования показали, что определение биомаркеров острого повреждения почек и использование единой современной классификации позволяет в самые ранние сроки диагностировать развитие повреждения почек у новорожденных детей любого гестационного возраста, определять уровень повреждения и своевременно применять лечебные и реабилитационные мероприятия для предупреждения развития хронического патологического процесса.

Литература

1. Папаян, А.В. Клиническая нефрология детского возраста / А.В. Папаян, Н.Д. Савенкова. – СПб. : Левша, 2008. – 600 с.

2. Чугунова, О.Л., Думова, С.В., Фоктова, А.С., Черкасова, С.В. Развитие острого повреждения почек у новорожденных детей различного гестационного возраста, перенесших гипоксию // Эффективная фармакотерапия. – 34/2017. – С. 26–30.

3. Ricci, Z., Ronco, C. Kidney Diseases beyond Nephrology: intensive care // Nephrol. Dial. Transplant. – 2008. – V. 23. – P. 1–7.

5. Chaturvedi, S., Ng, K.H., Mammen, Ch. The path to chronic kidney disease following acute kidney injury: a neonatal perspective // J. Pediatr. Nephrol. – 2017. – Vol. 32. – № 2. – P. 227–241.

6. Ткаченко, А.К. Неонатология / А.К. Ткаченко, А.А.Устинович. – Минск. :Вышэйшая школа, 2021. – 578 с.

7. Bellomo, R., Ronco, C., Kellum, J. et al. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs, the Second Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group // Crit. Care Med. – 2004. – Vol. 8. – № 4. – P. R204–212.

8. Лавренчук, О.В. Проблема острого повреждения почек у детей на современном этапе / О.В. Лавренчук // Украинский журнал нефрологии и диализа. – №4 (56). – 2017. – С 42–47.

9. Даминова М.А., Сафина, А.И., Хамзина, Г.А. Новое в классификации и диагностике острого повреждения почек у новорожденных / М.А. Даминова, А.И. Сафина, Г.А. Хамзина // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Том 6. – С 62–70.

10. Acute kidney injury reduces survival in very low birth weight infants / R. Koralkar, N. Ambalavanan, E.B. Levitan [et al.] // Pediatr. Res. – 2011. – № 69. – P.354–358.

11. Krawczeski, C. D., Vandevoorde, R. G., Kathman T. et al. Serum cystatin C is an early predictive biomarker of acute kidney injury after pediatric cardiopulmonary bypass // Clinical Journal of the American Society of Nephrology. – 2010. – Vol. 5.– No. 9. – P. 1552–1557,.

12. Askenazi, D. Acute kidney injury in critically ill newborns: what do we know? What do we need to learn? / D.J. Askenazi, N. Ambalavanan, S.L. Goldstein // Pediatr. Nephrol. – 2009. – № 24. – P.265–274

13. Tabel, Y., Elmas, A., Ipek, S., Karadag, A., Elmas, O., Ozyalin, F. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as an early biomarker for prediction of acute kidney injury in preterm infants // The American Journal of Perinatology. – 2014. – Vol. 31. – No. 2. – P. 167–174.

14. Neutrophil gelatinase–associated lipocalin (NGAL): a new marker of cyclosporine nephrotoxicity / A. Wasilewska [et al.]. – Pediatr. Nephrol. – 2010, Jan 14.
15. Urine interleukin-18 and cystatin-C as biomarkers of acute kidney injury in critically ill neonates / Y. Li [et al.]. – Pediatric Nephrology. – 2012. – Vol. 27. – No. 5. – P. 851–860.
16. Next-generation biomarkers for detecting kidney toxicity / J.V. Bonventre [et al.]. – Nature Biotechnology. – 2010. – Vol. 28. – No. 5. – P. 436–440.
17. Acute Kidney Injury in Neonates: From Urine Output to New Biomarkers Review Article / Alexandre Braga Libório [et al.]. – BioMed Research International. – Volume 2014. – Article ID 601568, 8 pages.
18. Liver fatty acid-binding protein as a biomarker of acute kidney ingury after cardiac surgery / D. Portilla [et al.]. – Kidney Int. – 2008. – 73: 465–472.

MODERN METHODS OF DIAGNOSING ACUTE KIDNEY INJURY IN NEONATES (REVIEW)

Uvarova E.V.

Educational establishment «Belarusian State Medical University», Minsk, Belarus

The article presents data on the current classification and methods of early diagnosis of acute kidney injury (AKI) in neonates.

Key words: neonates, acute kidney injury (AKI), RIFLE criteria, AKIN criteria, Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin (NGAL), cystatin C (CysC), interleukin-18 (IL-18), molecule-1 kidney damage (KIM-1), NAG.

Поступила 21.09.2022

УДК 616.831-005.4-053.32-07

ДИАГНОСТИКА ИШЕМИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА У НЕДОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Улезко Е.А.

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

Резюме. Основным методом, который применяется для оценки патологии у недоношенных новорожденных, остается ультразвуковое исследование. Наибольшую сложность в ультразвуковой диагностике составляет ишемическое поражение головного мозга. Ишемические повреждения в перинатальном периоде являются основной причиной, приводящей в дальнейшем в основном к неврологическим осложнениям. Приведены основные ультразвуковые характеристики ишемического поражения головного мозга у недоношенных новорожденных различных степеней гестации.

Ключевые слова: недоношенный новорожденный, ультразвуковая диагностика.

Введение. Важным направлением в развитии медицины является разработка и внедрение в практическое здравоохранение новых технологий диагностики и лечения недоношенных детей.

По данным Национального статистического комитета, в Республике Беларусь на протяжении десяти лет ежегодно рождается 3700–4500 недоношенных детей, выживаемость которых на первом году жизни составляет 75–96 на 100 живорожденных в зависимости от масс тела при рождении.

Недоношенность является одной из важнейших проблем здравоохранения во всем мире, что объясняется высокой смертностью детей в перинатальном периоде, а также наличием у большого числа выживших физических, интеллектуальных и эмоциональных расстройств. Одной из основных причин нарушения соматического здоровья, отклонений физического и нервно-психического развития недоношенного ребенка, которое сочетается с высокой степенью незрелости в группе детей с низкой и экстремально низкой массой тела, являются перинатальные поражения ЦНС, в большинстве случаев головного мозга.

Перинатальные повреждения ЦНС у недоношенных составляют 40–70%: среди новорожденных 35–37 недель гестации они выявляются в 70,9% случаев, 32–34 недели – в 72,8%, менее 32 недель – в 89,3% случаев [22, 32].

В связи с этим вопрос о точной диагностике поражений органов и систем у этих детей остается актуальной проблемой неонатологии. Основным методом, который применяется для оценки патологии у недоношенных, остается ультразвуковое исследование (УЗИ), магнитно-резонансная томография, в редких случаях – рентгеновская компьютерная томография, используются в основном для уточнения полученной при УЗИ информации [9, 14, 26, 27].

Наибольшую сложность в диагностике патологии головного мозга составляют ишемические поражения, обозначенные J. Vo1pe как гипоксически–ишемическая энцефалопатия [36]. Их можно отнести к условно негеморрагическим состояниям.

Ишемические повреждения в перинатальном периоде являются основной причиной, приводящей в дальнейшем в основном к неврологическим осложнениям. В основе патогенеза неврологических расстройств лежат гипоксия, гипоксемия, гиперкапния, которые ведут к глубоким метаболическим расстройствам, гибели нервных клеток, нарушению ассоциативных связей и гемо-ликвородинамики. Эти нарушения различны по локализации и характеру морфологического процесса и классифицируются в зависимости от степени незрелости [31]. Большинство авторов связывают это с особенностями кровоснабжения мозга у детей разного гестационного возраста [12, 15, 16, 19, 22, 30].

В процессе онтогенеза у плода временно существуют, заменяя друг друга, различные зоны церебрального пограничного кровотока с относительно плохо развитыми коллатералями. Область перивентрикулярного пограничного кровотока находится на границе между бассейнами вентрикулофугальных и вентрикулопетальных артерий. К вентрикулофугальным относятся артерии, идущие от хориоидных сосудов к периферии, а к вентрикулопетальным – артерии, начинающиеся на поверхности мозга и направляющиеся вглубь. Количество вентрикулофугальных артерий постепенно нарастает по мере увеличения гестационного возраста. Развитие вентрикулофугальных артерий, по данным Reuk J. и соавт., происходит в течение 7–10 месяцев внутриутробного развития [33]. У недоношенных детей количество функционирующих

сосудов, обеспечивающих связь этих двух бассейнов, недостаточно, что и определяет локализацию ишемического некроза в перивентрикулярном белом веществе.

Крайняя структурная и функциональная незрелость приводит в результате к серьезному поражению головного мозга и развитию инвалидности в группе недоношенных детей, особенно родившихся с экстремально низкой массой тела и низкими сроками гестации. Так, в развитых странах частота обнаружения гипоксически-ишемической энцефалопатии среди доношенных новорожденных составляет 1–6 на 1000 живорожденных новорожденных [14]. Наличие у детей стойких нарушений функций организма привело к развитию ограничений основных категорий жизнедеятельности у 29,5–96,9% недоношенных детей [17]. Одной из основных причин таких изменений авторы считают перивентрикулярную лейкомаляцию [10]. Частота возникновения ДЦП у детей, перенесших перивентрикулярную лейкомаляцию, может составлять 38%–95% [2].

Ультразвуковая диагностика позволяет практически во всех случаях диагностировать патологические изменения у новорожденных. Вовремя выявленные изменения позволят оказать раннюю, адекватную медицинскую помощь ребенку.

Цель исследования. Провести анализ литературных и собственных данных особенностей диагностики ишемического поражения органов и систем у недоношенных детей.

Материалы и методы исследования. Представлены данные литературы и результаты собственных обследований головного мозга у недоношенных новорожденных за период 2011–2021 гг. Использовались ультразвуковых аппараты HDI-11 (Нидерланды), Voluson (США), Mindrey (Китай) с различными датчиками.

Результаты исследования и обсуждение. Изменения головного мозга ишемического характера условно можно обозначить как негеморрагические, которые, как правило, приводят к развитию неврологического дефицита или гипоксически-ишемической энцефалопатии. Эти изменения имеют широкий спектр нарушений по локализации и характеру морфологического процесса. В частности, по данным R.L. Friede выделяются формы поражения белого вещества головного мозга – перивентрикулярный инфаркт (лейкомаляция), субкортикальный инфаркт, перинатальная, поражение базальных ганглиев, телеэнцефальная лейкоэнцефалопатия [29]. Хотя одной из ведущих причин развития последней патологии автор считает инфекционный фактор. В.В. Власюк выделял при ишемическом поражении головного мозга недоношенных новорожденных перивентрикулярную лейкомаляцию и перивентрикулярный геморрагический инфаркт [20]. Данные о наличии кровоизлияний в зоне инфаркта приводятся Levene M.J. еще в 1985 году [32].

В 2014 году В.В. Власюк определил морфологические характеристики ишемического поражения головного мозга у новорожденных. К изменениям у недоношенных детей были отнесены в основном следующие формы [5]:

– телеэнцефальный глиоз (ТГ), который характеризуется диффузным поражением с очагами перивентрикулярной лейкомаляции, кровоизлияниями, кистами;

– отечно-геморрагическая лейкоэнцефалопатия;

– перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ), с наличием перивентрикулярных очагов некроза;

– диффузная лейкомаляция (ДЛ) всех отделов белого вещества мозга;

– перивентрикулярный геморрагический инфаркт, который может сочетаться с субэпендимальными и внутрижелудочковыми кровоизлияниями, ПВЛ.

Основным различием для дифференциации ТГ и ПВЛ ультразвуковым методом является срок гестации новорожденного: по данным морфологии ТГ развивается у детей менее 36 недель гестации, ПВЛ – при сроках гестации 36–38 недель [5].

Оценка изменений головного мозга ишемического характера при НСГ достаточно сложна. Нередко наблюдается несоответствие результатов НСГ и патоморфологических изменений при церебральных расстройствах, так как с помощью ультразвука невозможно четко оценить распространенность поражения тканей и характер патологического процесса. В существующих ультразвуковых классификациях поражений головного мозга ишемического характера чаще всего проводятся параллели между патологией, выявляемой при визуализации головного мозга и патоморфологическими исследованиями.

Следует отметить, что ультразвуковая диагностика позволяет в определенной степени дифференцировать геморрагические и негеморрагические изменения, хотя при этом возникает ряд трудностей. Патология может носить не только ишемический, но и токсический, метаболический, инфекционный характер, при этом при ультразвуковой визуализации картинки могут быть схожи. Возникают проблемы при оценке кортикального и субкортикального поражения головного мозга вследствие некоторого ограничения диагностических возможностей ультразвука при осмотре поверхностных структур.

С учетом литературных данных и результатов проводимых нами ультразвуковых исследований мы предлагаем следующие формы ишемических изменений головного мозга у недоношенных новорожденных: перивентрикулярная лейкомаляция, диффузная лейкомаляция, перивентрикулярный геморрагический инфаркт, поражение базальных ганглиев, отечно-геморрагическая лейкоэнцефалопатия; инфаркт головного мозга.

Перивентрикулярная лейкомаляция.

По данным некоторых авторов, патология развивается у новорожденных с низкой и экстремально низкой массой тела и низкими сроками гестации [1, 27], другие авторы показывают наличие ПВЛ у детей массой 2500 и более и сроками гестации 36–38 недель [6, 21, 24]. В отдельных работах ПВЛ отмечается у недоношенных новорожденных различных сроков гестации и массы [11, 18, 35].

По нашим данным, ПВЛ чаще развивается у детей с более высокими сроками гестации и большей массой тела. В ряде случаев кистозные изменения в тканях головного мозга выявляются и у новорожденных с низкими сроками гестации, однако, возможно, в этих случаях затруднена диагностика кистозной трансформации, которая возникает вследствие развития диффузной лейкомаляции.

Ультразвуковая классификация, предложенная De Vries L.S., включает четыре степени развития ПВЛ: повешение эхогенности перивентрикулярных зон после раннего неонатального периода, формирование гипоэхогенных участков и кист перивентрикулярно, далее концентрация этих изменений в теменно-затылочных областях и образование крупных кист в центральных и субкортикальных областях [28]. Возникают трудности в трактовке характера повышения эхогенности перивентрикулярно, так как подобные изменения могут быть обусловлены венозным застоем, особенностями васкуляризации перивентрикулярных участков, неполной их миелинизацией, т.е. процессом созревания белого вещества головного мозга [24].

Точно решить вопрос о наличии ПВЛ можно только при визуализации кист. Оценка локализации кистозного процесса важна для дифференциации ПВЛ и ДЛ.

В целом, стадийность ПВЛ при НСГ можно определить следующим образом.

Острая стадия характеризуется значительным повышением эхогенности перивентрикулярных зон с обеих сторон, более выраженным в области тел и задних рогов боковых желудочков. Реже отмечается повышение эхогенности над передними рогами. Нередко пораженный участок изоэхогенен с сосудистым сплетением и отделен от бокового желудочка только полоской ликвора. ПВЛ носит симметричный, т.е. всегда двухсторонний характер (рисунок 1).

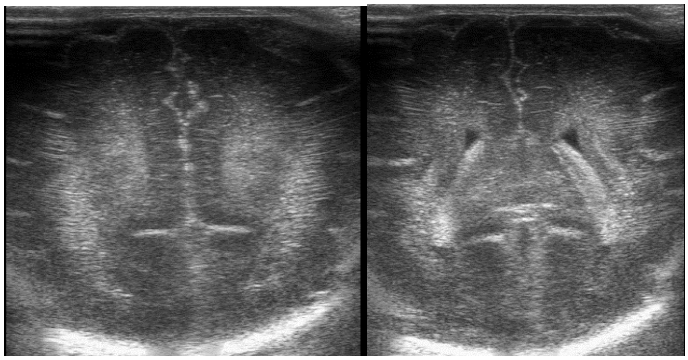


Рисунок 1 – ПВЛ (ребенок 34 недели гестации, симметричное повышение эхогенности перивентрикулярных тканей)

Следует отметить, что повышение перивентрикулярной эхогенности можно отнести к варианту относительной нормы у недоношенного новорожденного, обусловленной особенностями васкуляризации и неполной миелинизацией перивентрикулярных зон [9]. В целом диагноз ПВЛ в ранние сроки практически невозможен, необходимо динамическое наблюдение [8].

Наиболее вероятно развитие ПВЛ, если при повторном НСГ через две-три недели сохраняется выраженная эхогенность в перивентрикулярных областях.

В 29–58% случаев ПВЛ может сочетаться с перивентрикулярными кровоизлияниями различной степени выраженности [34]. Выявление участков повышенной эхогенности в перивентрикулярной области, их особая яркость могут, свидетельствовать о кровоизлиянии в зону некроза [8].

Поздней эхографической стадией ПВЛ является кистозная дегенерация, развивающаяся на месте высокой эхогенности. Кисты не имеют эпителиальной выстилки, возможно их слияние и образование более крупных полостей (рисунок 2).

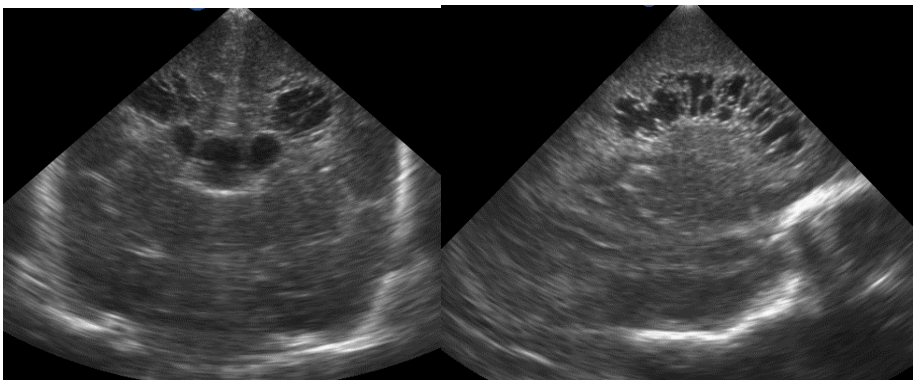


Рисунок 2 – ПВЛ (перивентрикулярные кисты)

Далее, в течение 6–8 недель, кисты могут спадаться, замещаться рубцовой тканью и вызывать вторичную атрофию вещества головного мозга. При атрофии боковые желудочки не теряют свои обычные очертания, но становятся более округлыми в области передних рогов и тел. При этом не отмечается эхографических признаков окклюзии ликворных путей.

Перивентрикулярный геморрагический инфаркт.

Выявление в возрасте 1–2 суток жизни эхогенных перивентрикулярных очагов, нередко сливающихся, может свидетельствовать о развитии перивентрикулярного геморрагического инфаркта (рисунок 3) [23]. Патология редко диагностируется при НСГ и подтверждается, в основном, данными патологоанатомического исследования [9]. Первые 2–3 недели жизни сохраняется выраженное усиление эхогенности перивентрикулярных зон, нередко с неоднородности тканей, а в последствии образование перивентрикулярных кист. После полугода жизни кисты могут спадаться и не визуализироваться [34].

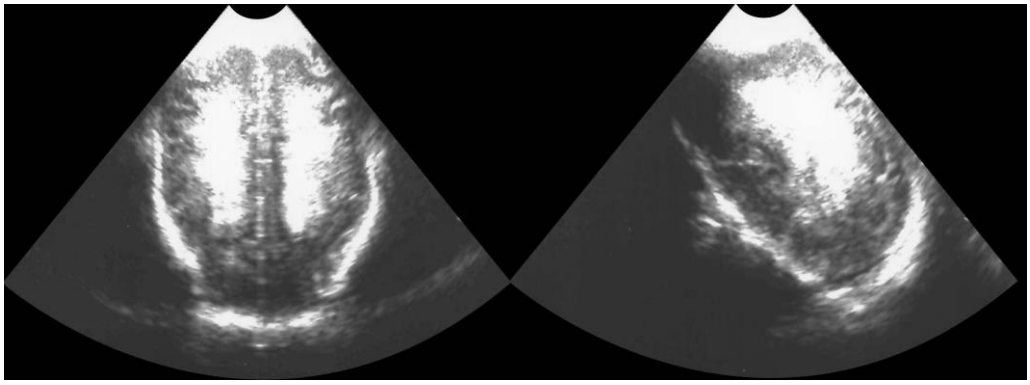


Рисунок 3 – Перивентрикулярный геморрагический инфаркт (ребенок 29 недель гестации, наличие «грубого» повышения эхогенности перивентрикулярных зон)

Диффузная лейкомаляция.

Развивается в основном у глубоко недоношенных новорожденных [3]. При НСГ отмечается диффузное повышение эхогенности тканей с наличием множественных гиперэхогенных участков во всех отделах головного мозга [6]. В последующем визуализируются кисты, чаще неправильной формы и различного диаметра, расширение субарахноидального пространства и желудочков головного мозга (рисунок 4). По времени этот процесс протекает в течение первого месяца жизни. Диффузные изменения в тканях головного мозга приводят к расширению желудочков и нередко субарахноидального пространства.

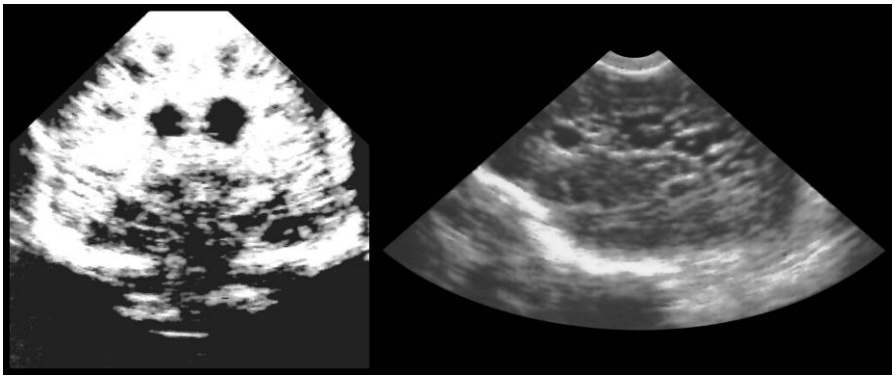


Рисунок 4 – Диффузная лейкомаляция (ребенок 25 недель гестации, множество кист в тканях головного мозга)

Нередко мелкие кисты в тканях сложны для визуализации. В этих случаях следует использовать линейные датчики с частотой более 7МГц (рисунок 5).

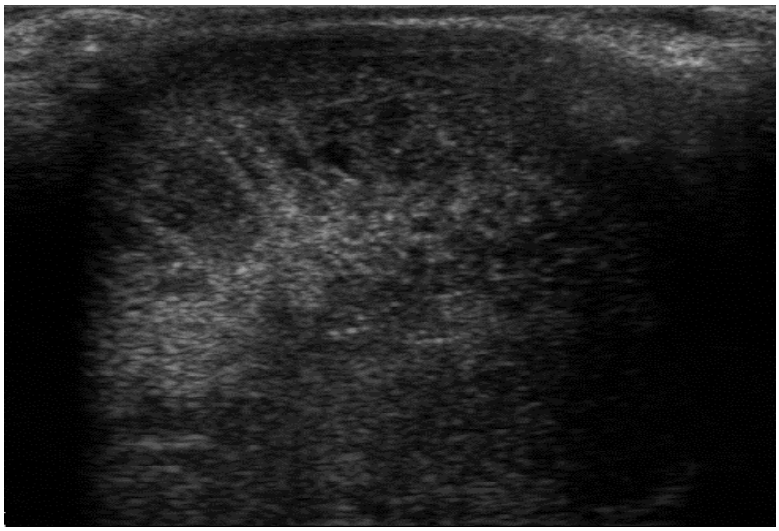


Рисунок 5 – Диффузная лейкомаляция (множество поверхностно локализованных кист в тканях головного мозга)

Поражение базальных ганглиев

Ишемические изменения в базальных ядрах у недоношенных новорожденных проявляются наличием в зрительных буграх с обеих сторон гиперэхогенных структур с нечеткими контурами (рисунок 6). На подобные изменения указывают в своих работах различные авторы [4, 7]. Наши наблюдения показывают, что очаговые изменения в базальных ядрах сочетаются с выраженным повышением эхогенности в перивентрикулярных зонах.

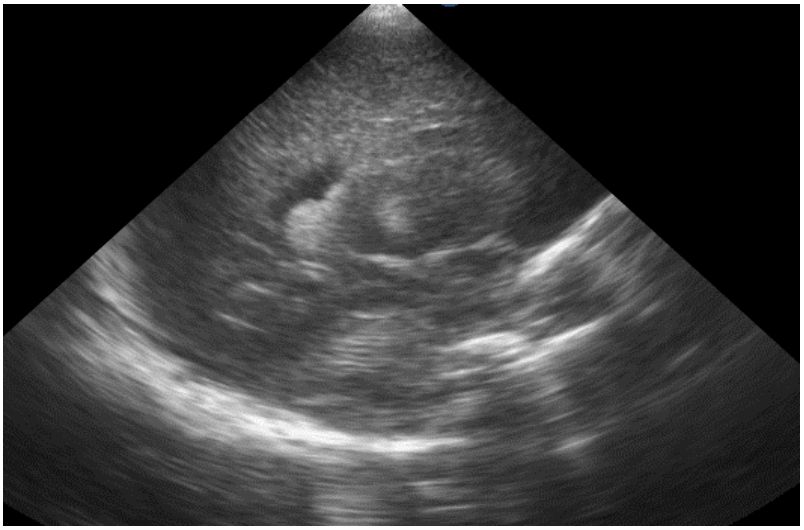


Рисунок 6 – Поражение бальных ядер (ребенок 27 недель гестации, гиперэхогенный очаг в проекции базальных ядер)

Отечно-геморрагическая лейкоэнцефалопатия

По данным В.В. Власюка, это морфологический эквивалент ранней фазы нарушения мозгового кровообращения в белом веществе с минимальным повреждением у недоношенных детей с последующим регрессом в ряде случаев [5].

Это во многом объясняет положительную динамику и нормализацию эхогенности перивентрикулярных зон при проведении НСГ у детей с низкими сроками гестации.

Встречаются ультразвуковое описание фокальных ишемических поражений головного мозга у недоношенных новорожденных, основными механизмами развития которых являются гиперкоагуляция и внутрисосудистое тромбообразование [7, 13]. При этом визуализируется очаг повышенной эхогенности в бассейне одной из мозговых артерий. Данные изменения характерны для инфаркта головного мозга. В наших исследованиях такая патология у недоношенных новорожденных отмечена в единичных случаях.

В ряде случаев наблюдаются сочетанные поражения головного мозга у недоношенных детей, в основном перивентрикулярные кровоизлияния различной степени выраженности и ишемическое поражение.

Заключение. НСГ остается ведущим и в ряде случаев единственным и окончательным из-за тяжести состояния и невозможности применения другой диагностики методом оценки патологии головного мозга у новорожденных детей. Особенно это касается недоношенных новорожденных с низкими сроками гестации. При ультразвуковой оценке поражений головного мозга гипоксически-ишемического характера в этой группе детей следует руководствоваться известными патоморфологическими данными, что повысит качество трактовки нейросонографических изображений.

Литература

1. Белова, О.С. Нейросонография как метод эндоэкологического прогноза задержки нервно-психического развития у детей раннего возраста с перинатальным поражением головного мозга / О.С. Белова, А.В. Свирский, А.Г. Соловьев // Экология человека. – 2007. – № 11.– С. 35–40.
2. Роль перивентрикулярной лейкомаляции в развитии детского церебрального паралича / Е.Д. Белоусова [и др.] // Вестн. педиатрии и перинатологии. – 2001. – № 5. – С. 26–32.
3. Структурные изменения головного мозга при гипоксически-ишемическом поражении центральной нервной системы у новорожденных разного гестационного возраста. Сопоставление эхографической картины с данными морфологических исследований / Ю.К. Быкова [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2016. – № 3.– С. 28–38.
4. Ватолин, К.В. Ультразвуковая диагностика заболеваний головного мозга у детей / К.В. Ватолин. – М. : Видар, 1995. – 120 с.
5. Власюк, В.В. Патология головного мозга у новорожденных и детей раннего возраста / В.В. Власюк. – М. : Логосфера, 2014. – 288 с.
6. Ультразвуковая диагностика в неонатологии / И.В. Дворяковский [и др.] ; под ред. И.В. Дворяковского, Г.В. Яцыка. – М. : Атмосфера, 2009. – 168 с.
7. Детская ультразвуковая диагностика : учебник / М.И. Пыков [и др.] ; под ред. М.И. Пыкова. – М. : Видар-М, 2015. – Т. 3 : Неврология. Сосуды головы и шеи. – 362 с.
8. Зубарева, Е.А. Клиническая нейросонография новорожденных и детей раннего возраста / Е.А. Зубарева, Л.Ю. Неижко // Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике / под ред. В.В. Митькова, М.В. Медведева. – М. : Видар, 1997. – Т. 3. – С. 9–24.
9. Зубарева, Е.А. Нейросонография у детей раннего возраста / Е.А. Зубарева, Е.А. Улезко. – Минск: Парадокс, 2004. – 192 с.
10. Кравченко, Е.Л. Ультразвуковая диагностика перивентрикулярной лейкомаляции как предиктора развития детского церебрального паралича у недоношенных детей / Е.Л. Кравченко, Т.А. Вострикова, И.В. Власова // Функц., инструм. и лаб.диагностика. – 2009. – № 1. – С. 23–26.
11. Лихолетова, Л.В. Влияние гипоксического поражения головного мозга на выживаемость недоношенных новорожденных / Н.В. Лихолетова // Педиатрия. – Т. 3. – № 5. – С. 76–81.
12. Мозговое кровообращение у новорожденных детей в норме и патологии : науч. обзор / под ред. Т.П. Жуковой. – М. : ВНИИМИ, 1983. – 64 с.

13. Ультразвуковое исследование поражений головного мозга у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении / П.А. Мазманян [и др.] // Практика педиатра. – 2022. – № 1. – С. 52–61.

14. МРТ-паттерны гипоксически-ишемического поражения головного мозга у доношенных новорожденных / Т.В. Мелашенко [и др.] // Педиатрия. – 2017. – Т. 8. – № 6. – С. 86–93.

15. Мотавкин, П.А. Гистофизиология сосудистых механизмов мозгового кровообращения / П.А. Мотавкин, В.М. Черток. – М. : Медицина, 1980. – 198 с.

16. Гипоксия плода и новорожденного / Т. П. Жукова [и др.] ; ред. М. Я. Студеникин. – М. : Медицина, 1984. – 240 с.

17. Некрасова, Н.В. Медико-социальные аспекты инвалидности у недоношенных детей / Н.В. Некрасова, Е.А. Федянина, О.А. Плотникова // Мед.-социал. экспертиза и реабилитация. – 2013. – №4. – С. 15–17.

18. Немкова, С.А. Современные принципы комплексной диагностики и реабилитации перинатальных поражений нервной системы и их последствия / С.А. Немкова // Журн. неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова. – 2017. – № 3.– С. 40–49.

19. Пальчик, А.Б. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных / А.Б. Пальчик, Н.П. Шабалов. – СПб. : Питер, 2000. – 224 с.

20. Патологическая анатомия болезней плода и ребенка : рук. для врачей : в 2 т. / А.А. Биркун [и др.] ; под. ред. Т.Е. Ивановской, Л.В. Леоновой. – М. : Медицина, 1989. – Т. 1. – 384 с.

21. Пронин, И.Н. Перивентрикулярная лейкомаляция у новорожденных / И.Н. Пронин, М.Б. Втюрина, В.Н. Корниенко // Мед. визуализация. – 2005. – № 2. – С. 82–89.

22. Ультрасонография в нейропедиатрии (новые возможности и персективы) : ультрасоногр. атлас / А.С. Иова [и др.]. – СПб. : Петроградский и Ко, 1997. – 160 с.

23. Улезко, Е.А. Ультразвуковая диагностика болезней новорожденных / Е.А. Улезко, Б.Б. Богданович, О.Е. Глецевич ; под ред. Г.Г. Шанько. – Минск : Харвест, 2001. – 80 с.

24. Ультразвуковая диагностика в неонатологии и педиатрии. Дифференциально-диагностические критерии : практ. рук. / Г.М. Дворяковская [и др.] ; под ред. Г.М. Дворяковской, И.В. Дворяковского. – 2-е изд., перераб.и доп. – М. : Атмосфера, 2012. – 171 с.

25. Чугунова, Л.А. Эхографические особенности анатомии головного мозга глубоко недоношенных новорожденных / Л.А. Чугунова, М.В. Нароган, С.М. Воеводин // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 7.– С. 32–42.

26. Роль скрининга при заболеваниях центральной нервной системы у детей / Л.М. Щугарева [и др.] // Вестн. Сев.-Запад. гос. мед. ун-та им. И.И. Мечникова. – 2012. – Т. 4. – № 1. – С. 111–115.

27. Barkovich, A. Pediatric neuroimaging / A. Barkovich, A. Sames. – New York, 1995. – 668 p.

28. De Vries, L. S. The value of ultrasonography in predicting cerebral palsy / L.S. de Vries, G. Miller, G. D. Clark // The cerebral palsies: causes, consequences and management. – Boston : Butterword-Heinemann, 1998. – P. 83–106.

29. Friede, R. L. Developmental neuropathology. – Berlin : Springer Verlag, 1989. – 577 p.

30. Govaert, P. An atlas of neonatal brain sonography / P. Govaert, L. de Vries. – London : Mac. Ktith. Press, 1997. – 363 p.

31. Hill, A. Perinatal asphyxia: clinical aspects / A. Hill, J. Volpe // Clin. in Perinatol. – 1989. – Vol. 10. – № 2. – P. 435–457.

32. Levene, M. I. Ultrasound of the Brain / M. I. Levene, J. L. Williams, C. L. Fawer. – Philadelphia : I. B. Lippincott Co.,1985. – 148 p.

33. DeReuk, J. Pathogenesis and evolutions of periventricular leukomalacia in infancy / J. DeReuk, A. Charrha, E. Richardson // Arch. of Neurol. – 1972. – Vol. 27. – № 9. – P. 229–236.

34. Siegel, M. J. Pediatric sonography / M. J. Siegel. – New York: Reven Press, 1995. – 578 p.

35. Volpe, J. J. Neurology of the newborn / J. J. Volpe. – Philadelphia: I. B. Lippincott Co., 1995. – 876 p.

36. Volpe, J. Parasagittal cerebral injury in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathi: clinical and neuroradiologic features / J. Volpe, J. Pasternak // J. of Pediatrics. – 1977. – Vol. 91. – № 5. – P. 472–476.

DIAGNOSIS OF ISCHEMIC BRAIN DAMAGE IN PRETERM INFANTS (LITERATURE REVIEW)

Ulezko E.A.

State institution «Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child», Minsk, Belarus

Ultrasound remains the main method used to assess preterm infants' pathology. Ischemic brain damage is a greatest difficulty in ultrasound diagnosis. Perinatal ischemic damage is the primary cause of future neurological complications. The main ultrasound imaging features of ischemic brain damage in premature newborns at different gestational ages are presented.

Keywords: preterm newborn, ultrasound diagnostics.

Поступила 12.10.2022

УДК 616.831-053.34

РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ НЕОНАТАЛЬНОЙ ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ: ИССЛЕДОВАНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Шалькевич Л.В. [1], Жевнеронок И.В. [1,2], Лебедева С.К. [1]

[1] Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», [2] Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Частой причиной заболеваемости и смертности новорожденных во всем мире остается гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ). В настоящее время ГИЭ вызывает интерес исследователей с позиций определения роли цитокинов в патогенезе повреждения головного мозга и их связь с неврологическими исходами у детей. Нейровоспаление играет основную роль в перинатальном гипоксически-ишемическом повреждении головного мозга. Исследование групп множественных воспалительных и провоспалительных цитокинов будет наиболее точным способом выявления и оценки тяжести, времени и характера травмы. Кроме того, это может выявить новые терапевтические мишени для коррекции неонатального гипоксически-ишемического повреждения головного мозга.

Ключевые слова: гипоксически-ишемическая энцефалопатия, повреждение головного мозга, нейровоспаление, цитокины

Введение. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ) остается частой причиной заболеваемости и смертности новорожденных во всем мире, несмотря на то

что антенатальная и неонатальная помощь в последние годы продолжает совершенствоваться.

Частота ГИЭ среди младенцев, рожденных в сроке гестации 35 недель или позже, составляет 1.5 на 1000 живорожденных [1]. ГИЭ представляет собой клинический диагноз, объединяющий неврологические нарушения и биохимические изменения, вызванные перинатальной гипоксической ишемией (ГИ). Паттерн острого повреждения головного мозга зависит от степени церебральной зрелости, тяжести и длительности ГИ. Наиболее уязвимыми структурами головного мозга являются кортикальные нейроны, нейроны базальных ядер и субкортикальное белое вещество [2].

Гипоксия во время родов или сразу после рождения может привести к ГИЭ, которая характеризуется клиническими и лабораторными признаками острого или подострого повреждения головного мозга, которое в краткосрочном или долгосрочном прогнозе часто приводит к неблагоприятным последствиям в развитии ребенка. ГИЭ в настоящее время вызывает интерес исследователей с позиций определения роли цитокинов в патогенезе повреждения головного мозга и их связь с неврологическими исходами.

Первоначально возможные пути нейровоспаления были исследованы на животных моделях перинатального повреждения головного мозга в условиях инфекции [3]. Впоследствии были установлены дополнительные триггеры нейровоспаления, такие как травма, эксайтотоксичность и гипоксия-ишемия [4].

Цитокины – это продуцируемые клетками белково-пептидные факторы, осуществляющие короткодистантную регуляцию межклеточных и межсистемных взаимодействий. Цитокины определяют выживаемость клеток, стимуляцию или ингибирование их роста, дифференцировку, функциональную активацию и апоптоз клеток. Способность регулировать перечисленные функции обусловлена тем, что после взаимодействия цитокинов с комплементарными рецепторами на поверхности клеток, сигнал через элементы внутриклеточной трансдукции передается в ядро, где активируются соответствующие гены. Белки, продукты активированных цитокинами генов, синтезируются клетками и регулируют перечисленные выше процессы.

По механизму действия цитокины можно условно подразделить на следующие группы:

1. Провоспалительные (IL-1, IL-6, IL-12, TNFα, IFNα, IFNβ, IFNγ, хемокины – IL-8, MCP-1, RANTES и др.) цитокины, которые продуцируются и действуют на иммунокомпетентные клетки, инициируя воспалительный ответ. Многие авторы отмечают, что высокий уровень этих цитокинов является отражением активности и тяжести патологического процесса.

2. Противовоспалительные (IL-4, IL-10, TGFβ и др.), регулирующие специфические иммунные реакции и ограничивающие развитие воспаления.

3. Регуляторы клеточного и гуморального иммунитета (естественного или специфического), обладающие собственными эффекторными функциями (противовирусными, цитотоксическими).

Следует отметить, что некоторые цитокины, в частности IL-6, могут либо усиливать, либо подавлять воспаление [3]. В то же время спектры их биологических активностей в значительной степени перекрываются: один и тот же процесс может стимулироваться в клетке более чем одним цитокином.

Исследования на животных и на людях [5, 6] также продемонстрировали специфические траектории уровня цитокинов после ГИЭ. Как правило, цитокины

достигают пика в течение 12–24 часов после ишемии, но некоторые имеют характер двухфазного изменения [5]. Учитывая причастную роль цитокинов в развитии неонатального повреждения головного мозга, а также динамическую природу их высвобождения после гипоксически-ишемического процесса, можно утверждать, что дальнейшие исследования серийных уровней цитокинов позволят выявить биомаркеры продолжающегося повреждения головного мозга у новорожденных с ГИЭ [7].

Определения и термины. Цитокины представляют собой клеточные сигнальные белки, участвующие в регуляции механизмов защиты, роста и восстановления. Перинатальные гипоксически-ишемические поражения часто приводят к острым и подострым повреждениям головного мозга с последующей инвалидностью детей по классу нервных болезней. При повреждении клеток выделяются цитокины, функции которых зависят от множества факторов. Необходимо отметить, что цитокины могут оказывать про- или противовоспалительное и нейропротекторное или нейродеструктивное действие в зависимости от их состояния и концентрации [8]. Цитокины изучались при различных патологических состояниях животных и человека в течение последних двух десятилетий. Однако результаты, полученные на животных моделях и в конкретных условиях человека, не могут быть полностью перенесены на сложные неонатальные состояния.

Любая классификация цитокинов представляет несколько произвольной. Однако отдельные цитокины способны оказывать множество различных эффектов (плейотропия) и, наоборот, различные цитокины могут оказывать одинаковые эффекты (избыточность). Поэтому цитокины можно сгруппировать на основе их общих клеточных источников, их общего воздействия на другие клетки или по их способности связываться с определенными семействами цитокиновых рецепторов [9].

Интерфероны

Интерфероны (IFN-α, IFN-β и IFN-γ) были первоначально определены по их способности подавлять вирусную репликацию в неинфицированных клетках [10–12]. Хотя это до сих пор считается важным действием IFN-α, IFN-β, секретируемых лейкоцитами и фибробластами, соответственно, роль IFN-γ, который секретируется Т-клетками и NK-клетками, гораздо более обширна. Помимо влияния на вирусную репликацию, было показано, что IFN-γ увеличивает экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости (MHC, major histocompatibility complex) класса I на различных клетках, увеличивает экспрессию антигенов MHC класса II на антигенпрезентирующих (APC) клетках и индуцирует de novo экспрессию антигенов MHC II класса на различных типах клеток, активирует макрофаги для уничтожения внутриклеточных патогенов и противоопухолевой активности и стимулирует иммунную цитотоксичность цитолитических Т-клеток. Также было показано, что IFN-γ вызывает переключение классов на IgG2α и блокирует IL-4-индуцированное переключение классов на IgE и IgG 1. Воздействие IFN-γ на эндотелиальные клетки приводит к ингибированию роста, но экспрессия молекул адгезии увеличивается [13].

Воспалительные цитокины

TNF-α, TNF-β, а также IL-lα и IL-1β схожи по многим своим эффектам. Основным источником TNF-α обычно считается макрофаг/моноцит, но другими источниками являются кератиноциты, Т- и В-лимфоциты, NK-клетки, нейтрофилы, астроциты и эндотелиальные клетки [14]. TNF-β секретируется Т- и В-лимфоцитами. Он имеет приблизительно 30% структурной гомологии с TNF-α [15]. Как TNF-α, так и TNF-β оказывают широкий спектр эффектов на различные типы клеток путем модуляции

экспрессии генов факторов роста, других цитокинов, факторов транскрипции, рецепторов клеточной поверхности и белков острой фазы. Таким образом, они играют важную роль в защите организма от инфекции и росте некоторых опухолей.

Эти цитокины, а также IL-lα и IL-1β являются эндогенными пирогенами. Как и TNF-α, IL-1 также является продуктом макрофагов. Их общая активность включает повышенную резорбцию костной ткани, усиление прокоагулянтной активности эндотелиальных клеток, стимуляция роста фибробластов и усиление экспрессии молекул адгезии на эндотелиальных клетках.

Интерлейкин-6 (IL-6) обычно классифицируется как цитокин, который участвует в воспалительных реакциях. Он вырабатывается макрофагами и моноцитами, фибробластами и эндотелиальными клетками в ответ на IL-1 и TNF-α и также вырабатывается активированными Т-лимфоцитами. Наиболее важное действие он оказывает на гепатоциты и В-клетки. ИЛ-6 индуцирует гепатоциты синтезировать плазменные белки, которые способствуют острофазовому ответу, и служит фактором роста для злокачественных плазматических клеток. Кроме того, он действует на гемопоэтические стволовые клетки, способствуя их вступлению в клеточный цикл и стимулирует созревание мегакариоцитов. Было показано, что промотор в гене IL-6 содержит регуляторные участки, с которыми могут связываться ДНК-связывающие белки. Эти ДНК-связывающие белки, индуцируемые IL-1 и TNF-α, стимулируют транскрипцию гена IL-6. Таким образом, при повышении уровня IL-1 и TNF-α увеличивается и выработка IL-6 [16].

Медиаторы, выработанные лимфоцитами

Лимфокины представляют собой группу цитокинов, участвующих в иммунной регуляции, которые обычно вырабатываются лимфоцитами в ответ на стимуляцию, но могут также вырабатываться и нелимфоидными клетками. В целом, эти медиаторы обозначаются как "интерлейкины", хотя, как указывалось ранее, IL-1 является главным образом медиатором, вырабатываемым макрофагами, а интерлейкин-8 (IL-8) классифицируется как "хемокин". Термин "интерлейкин" был первоначально был придуман для определения медиаторов, участвующих во взаимодействии между лейкоцитами. Большинство интерлейкинов вырабатываются лимфоцитами, хотя и не исключительно, и многие из них участвуют в активации, пролиферации и дифференцировке лимфоцитов и гранулоцитов.

Интерлейкин-2 (ИЛ-2), первоначально описанный как Т-клеточный фактор роста, секретируется Т-лимфоцитами, активированными антигеном. IL-2 стимулирует пролиферацию и дифференцировку Т-лимфоцитов как аутокринным, так и паракринным путем, повышает цитолитическую активность NK-клеток и способствует развитию лимфокин-активированных киллерных клеток (LAK). Действие IL-2 на Т-клетки опосредовано связыванием с белками рецепторов IL-2.

Интерлейкин-4 (ИЛ-4) индуцирует дифференцировку CD4+ Т-клеток в клетки TH2 и подавляет развитие клеток TH1. Он оказывает два основных воздействия на В-клетки. Он действует как фактор роста, увеличивая процент В-лимфоцитов, вступающих в начальные стадии клеточного цикла, увеличивая процент клеток, переходящих к синтезу ДНК и более поздним фазам клеточного цикла. Он также действует как фактор переключения изотипов, таким образом выступая в качестве фактора дифференцировки. IL-4 обладает наибольшей биологической активностью в отношении В-клеток, моноцитов, NK-клетков и эндотелиальных клеток наряду с интерлейкином-13 (IL-13). Однако, в отличие от ИЛ-4, ИЛ-13 не действует на Т-клетки.

Интерлейкин-5 (IL-5) – это гликопротеин, индуцируемый в Т-клетках после стимуляции антигеном и в тучных клетках при стимуляции комплексом аллерген/IgE или ионами кальция. Первоначально он был обозначен как T-cell-replacing factor (TRF) и был описан как фактор, который индуцирует терминальную дифференцировку В-клеток в иммуноглобулин-секретирующие клетки. У людей IL-5 действует главным образом для индуцирования производства эозинофилов из костномозговых предшественников.

Интерлейкин-9 (ИЛ-9) способствует пролиферации активированных или трансформированных Т-клеток, выработке иммуноглобулинов В-клетками, а также пролиферации и дифференцировке тучных клеток и гемопоэтических предшественников. По-видимому, за экспрессию IL-9 отвечает каскад цитокинов: IL-2 необходим для выработки IL4, комбинация IL-2 и IL-4 – для выработки интерлейкина-10 (IL-10), а комбинация IL-4 и IL-10 – для выработки IL-9.

Интерлейкин-10 (IL-10), первоначально названный ингибирующим фактором синтеза цитокинов (CSIF), был выделен из супернатантов активированных Т-клеток и оказался способным ингибировать секрецию цитокинов из TH1-клонов Т-клеток. IL-10 является сложным цитокином с множественной активностью. Помимо его ингибирующего влияния на секрецию цитокинов Т-клетками, он ингибирует несколько функций макрофагов, включая микробицидные свойства, презентацию антигена клеткам TH1 и секрецию макрофагальных цитокинов. Он также ингибирует выработку цитокинов NK-клетками. Однако он усиливает или стимулирует функции В-клеток и тучные клетки. Предполагается, что TH2 цитокины, особенно IL-10, могут быть важны для защиты плода от возможных повреждающих эффектов NK и TH1-подобных реакций, поскольку мРНК IL-10 экспрессируется в высоких уровнях в области взаимодействия между тканями матери и плода.

Как уже говорилось ранее, IL-13 имеет много общих биологических свойств с IL-4. Он вырабатывается активированными Т-клетками и ингибирует выработку цитокинов, продуцируемых макрофагами, индуцирует пролиферацию и дифференцировку В-клеток, а также индуцирует экспрессию некоторых молекул адгезии на эндотелиальных клетках, но не влияет на Т-клетки. Хотя IL-13 индуцирует транскрипцию зародышевой линии, похоже, что его эффект проявляется позже в онтогенезе В-клеток, чем у ИЛ-4. Было обнаружено, что IL-13 снижает воспалительный потенциал моноцитов во время травматического стресса.

Интерлейкин-14 (ИЛ-14) – высокомолекулярный В-клеточный фактор роста, секретируемый Т-клетками и некоторыми злокачественными В-клетками. Было показано, что он вызывает пролиферацию В-клеток, ингибирует секрецию иммуноглобулинов и избирательно увеличивает некоторые субпопуляции В-клеток.

Интерлейкин-17 (ИЛ-17) вырабатывается Т-клетками периферической крови, может индуцировать выработку ИЛ-6 и ИЛ-8 и усиливать поверхностную экспрессию молекулы внутриклеточной адгезии-1 (ICAM-1) на фибробластах человека.

Цитокины, продуцируемые макрофагами

Цитокины IL-1α и IL-1β, а также IL-Rα и TNF-α могут быть классифицированы как воспалительные цитокины. Основным источником этих цитокинов является макрофаг/моноцит, хотя они могут вырабатываться и другими клетками.

Интерлейкин-12 (ИЛ-12) вырабатывается макрофагами и в некоторой степени В-клетками. Он выполняет много важных функций: усиливает цитолитическую активность цитотоксических Т-лимфоцитов, NK-клеток, LAK-клеток, и макрофагов.

Он направляет иммунный ответ на инфекцию в сторону TH1-ответа, благоприятствующего выработке IFN-γ, и индуцирует выработку других цитокинов. Он также действует синергически с факторами роста для повышения выживаемости и пролиферации стволовых клеток. IL-12 особенно важен как часть механизмов врожденной резистентности во время острой бактериальной инфекции.

Интерлейкин-15 (ИЛ-15) – это цитокин, который стимулирует пролиферацию Т-лимфоцитов. Он вырабатывается широким спектром клеток и тканей, включая моноциты, Т-лимфоциты и стромальные клетки костного мозга, и имеет много общих биологических свойств с IL-2.

Хемокины

Хемокины – это семейство структурно родственных пептидов, обладающих мощной активацией лейкоцитов и/или хемотаксической активностью.

Хотя первым из хемокинов был охарактеризован фактор тромбоцитов 4 (PF4), наиболее изученным хемокином является IL-8. IL-8 был первоначально выделен из культуральных супернатантов стимулированных человеческих моноцитов крови, а также фетальных моноцитов и мононуклеарных клеток, выделенных из костного. IL-8 вызывает изменение формы нейтрофилов и вызывает быструю полимеризацию актина. Он также вызывает высвобождение ферментов и других белков из внутриклеточных органелл. При этом происходит повышение уровня двух интегринов, CD11b/CD18 и CDllc/CD18, что способствует прилипанию нейтрофилов к покрытым фибриногеном поверхностям и монослоям эндотелиальных клеток пупочной вены человека. IL-8 также активирует 5-липоксигеназу нейтрофилов.

Другие хемокины обладают характерными свойствами агонистов хемотаксических рецепторов, включая изменение формы, хемотаксис и экзоцитоз в том же молярном диапазоне, что и IL-8.

Интерлейкин-16 (IL-16) хемоаттрактант-фактор лимфоцитов или лимфотактин, предварительно образуется и хранится в биологически активной форме в CD8+ Т-клетках, из которых он секретируется после стимуляции гистамином через H2-рецепторы или серотонином через серотониновые рецепторы типа 2.

Существует значительное количество данных, свидетельствующих о том, что хемокины играют важную роль в патологических процессах, поскольку в силу своей специфичности для клеток-мишеней они способны избирательно привлекать клетки в места антигенного вызова. Было показано, что хемокины являются критическими участниками в контроле миграции клеток во внесосудистый компартмент и через него.

Факторы роста гемопоэтических клеток

Было показано, что различные факторы роста необходимы для выживания, пролиферации, дифференцировки и созревания гемопоэтических клеток в культуре. Эти факторы роста первоначально были обнаружены в сыворотке или в кондиционированной среде клеточных культур in vitro. Они были определены на основе их способности стимулировать образование гемопоэтических клеток-предшественников в полутвердой среде.

Колониестимулирующие факторы (КСФ) были названы за их способность вызывать образование различных клеточных линий. Мульти-КСФ, также известный как Интерлейкин-3 (ИЛ-3), действует на ранних стадиях дифференцировки, вызывая образование всех нелимфоидных клеток крови, а также мегакариоцитов.

Гранулоцитарно-макрофагальный КСФ (ГМ-КСФ) действует на более позднем этапе, чем IL-3, но также индуцирует образование нелимфоидных клеток.

Макрофаг-КСФ (М-КСФ) и гранулоцит-КСФ (Г-КСФ) способствуют образованию моноцитов и нейтрофилов, соответственно. Эритропоэтин (ЭПО), гликопротеин, вырабатываемый почками, индуцирует развитие эритроцитов и регулирует производство эритроцитов.

Кроме того, интерлейкин-7 (IL-7), выделяемый стромальными клетками костного мозга, действует на лимфоциты, относящиеся к линии В, а интерлейкин-11 (IL-11) в сочетании с другими факторами роста стимулирует экспансию гемопоэтических предшественников.

Другие цитокины также могут действовать как факторы роста, и вместе они приводят к сложному и высококоординированному процессу, который регулируется как положительными, так и отрицательными сигналами роста и дифференцировки.

Трансформирующий фактор роста-β (TGF-β)

TGF-β является членом семейства факторов роста и дифференциации, идентифицированных в широком разнообразии организмов от насекомых до человека. В дополнение к TGF-β, это большое семейство включает активины и костные морфогенетические белки, а также другие секретируемые факторы, которые важны для дифференцировки и морфогенеза тканей. TGF-β был впервые описан как фактор, вызывающий фенотипическую трансформацию некоторых клеточных линий. Он влияет на пролиферацию и дифференцировку в широком разнообразии типов клеток и может действовать как в качестве ингибитора, так и стимулятора роста. TGF-β также индуцирует синтез белков внеклеточного матрикса, модулирует экспрессию матриксных протеаз и ингибиторов протеаз, увеличивает экспрессию интегринов, что ведет к усилению клеточной адгезии, и считается, что он играет важную роль в заживлении ран. Он влияет на мезенхимальную дифференцировку и является мощным хемотаксическим агентом для различных типов клеток, включая моноциты и фибробласты.

Цитокины – это группа растворимых белков, которые участвуют в нормальных и патологических физиологических функциях. В первую очередь они считаются медиаторами иммунных и воспалительных реакций, но также могут играть роль в росте и дифференцировке других клеток. Одни и те же цитокины могут вырабатываться разными типами клеток, а отдельные цитокины могут действовать на более чем один тип клеток. Действие различных цитокинов часто бывает одинаковыми. Цитокины могут влиять на действие других цитокинов. Подобно гормонам, на которые они похожи, цитокины действуют путем связывания с рецепторами на клетках-мишенях. Они обычно действуют локально, аутокринно или паракринно, но в некоторых случаях они могут циркулировать и действовать эндокринным образом.

Обсуждение. Роль цитокинов в повреждении головного мозга зависит от контекста. Таким образом, важно понимать роль цитокинов на нескольких уровнях при повреждении головного мозга. К ним относятся: воспалительные реакции плода и новорожденного на системном (кровь) и локальном (мозг) уровнях, уровень и характеристики поражения, а также сроки развития поражения во время развития головного мозга, т. е. разные стадии развития у доношенных и недоношенных детей [17]. В целом функции цитокинов плейотропны, поэтому общие эффекты могут быть провоспалительными и противовоспалительными. Несмотря на ряд исследований, последствия неонатального гипоксического повреждения у человека до сих пор остаются спорными. Однако сегодня принято считать, что в неонатальном мозге гипоксически-ишемическое поражение стимулирует каскад провоспалительных цитокинов, которые прямо или косвенно индуцируют процесс повреждения головного

мозга. Согласно первоначальным предположениям, провоспалительные цитокины, такие как TNF-α, могут влиять на развитие головного мозга и гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и ответственны за раннее и позднее поражение головного мозга [18].

На уровень цитокинов в перинатальном периоде влияет множество факторов, в том числе: клеточное происхождение и концентрация цитокинов, эволюция повреждения и реакция на терапию. Все эти факторы могут негативно сказаться на измерении цитокинов в сенситивном перинатальном периоде.

Воспалительные и иммунологические реакции, включая активацию макрофагов, вносят свой вклад в патогенез церебральной ишемии. Этот процесс запускается через 3–12 часов после реперфузии/реоксигенации, возможно, с увеличением продукции свободных радикалов и уровня внеклеточного глутамата [19].

Активированные астроциты, микроглия и эндотелиальные клетки при ишемии высвобождают провоспалительные цитокины (например, TNF-α, IL-1, IL-6, IL-8), хемокин MCP1 и провоспалительные медиаторы. Эти цитокины привлекают лейкоциты и стимулируют выработку молекул адгезии на лейкоцитах и эндотелиальных клетках, которые вызывают фагоцитарную активность и иммунную реакцию. Уровень этих цитокинов остается повышенным до 5 дней. TNF-α и интерлейкин-1b (IL-1b) ответственны за накопление воспалительных клеток в поврежденном мозге, а антагонисты рецепторов IL-1 уменьшают размер инфаркта [20]. Другие цитокины, такие как IL-6, IL-8 и TGF-β, демонстрируют аналогичные профили высвобождения и вносят свой вклад в ишемическое повреждению [21].

В проспективном исследовании образцов крови и ЦСЖ были получены у всех младенцев в первые 24 часа жизни в рамках рутинных исследований при подозрении на менингит и/или сепсис с клиническими признаками ГИЭ. Неврологический осмотр и Денверский скрининговый тест развития II (DDST II) проводились на 6 и 12 месяцах жизни. IL-1β, IL-6 и TNF-α были значительно повышены у младенцев с ВУИ по сравнению с контролем. IL-1β в ЦСЖ коррелировал с тяжестью ГИЭ больше, чем IL-6 или TNF-α. IL-1β показал самое высокое соотношение ЦСЖ/сыворотка среди трех исследованных цитокинов, что указывает на его локальное высвобождение в мозге после первоначального гипоксического повреждения. Аномальные неврологические результаты и/или аномальный DDST II через 6 и 12 месяцев были лучше всего предсказаны IL-1β в ЦСЖ. Данное исследование подтверждает роль IL-1β в продолжающемся повреждении нейронов, которое происходит в латентной фазе после первоначального повреждения [22].

Повышение уровня цитокинов коррелирует с тяжестью поражения: концентрация ИЛ-6 в спинномозговой жидкости была заметно повышена у новорожденных с тяжелой ГИЭ и с последующими неврологическими последствиями, но была нормальной у большинства новорожденных с легкой и умеренной ГИЭ [23].

В одном из исследований изучались значения ряда цитокинов в образцах крови и ЦСЖ у новорожденных с ГИЭ в первые четыре дня (96 часов) после травмы и в контрольной группе. IL-6 был наиболее часто наблюдаемым цитокином как в образцах сыворотки, так и в образцах ЦСЖ. Однако статистически значимые различия наблюдались только для сывороточных значений IL-6 и TNF-α между младенцами с ГИЭ и контрольной группой. Статистически значимых различий в значениях цитокинов ЦСЖ между детьми с ГИЭ и контрольной группой не наблюдалось [24].

Апоптоз способствует повреждению мозга у новорожденных и играет важную роль в отсроченной гибели нейронов [25]. Когда энергоснабжение значительно

снижается, происходит апоптотическая гибель клеток. Однако если запасы энергии полностью исчерпаны, происходит некротическая гибель клеток. Таким образом, апоптоз играет более важную роль в головном мозге. Он начинается на ранней стадии травмы и может продолжаться до нескольких дней и недель. Наличие информации о том, когда и как клетки умирают после повреждения, имеет решающее значение для разработки стратегий лечения и профилактики черепно-мозговой травмы. Каспазы являются цистеиновыми протеазами и играют центральную роль в апоптотической гибели клеток.

В исследовании на крысах обнаружено, что скорость апоптоза нейронов и уровни TNF-α и IL-6 у крыс с гипоксически-ишемическим повреждением головного мозга достоверно повышались через 6, 24, 48 и 72 ч после гипоксии по сравнению с контрольной группой. Скорость нейронального апоптоза положительно коррелирует с уровнями TNF-α и IL-6 и отрицательно коррелирует с IL-10 и GDNF (нейротрофический фактор глиального происхождения). У новорожденных крыс с ГИЭ мозг достигает максимального уровня повреждения через 24–72 ч после травмы. Воспалительные цитокины, такие как TNF-α и IL-6, способствуют индуцированному гипоксически-ишемическим повреждением апоптозу нейронов, тогда как IL-10 и GDNF противодействуют ему [26].

Заключение. Результаты свидетельствуют о том, что нейровоспаление играет основную роль в перинатальном гипоксически-ишемическом повреждении головного мозга. Уровни цитокинов и хемокинов могут быть специфическими для фазы повреждения и восстановления, переключаясь ролями в течение относительно короткого времени после гипоксии-ишемии [27].

Учитывая разнообразие причин и симптомов неонатальной ГИЭ, маловероятно, что один ранний биомаркер сможет предсказать клинические исходы в перинатальном периоде. Исследование групп множественных воспалительных и провоспалительных цитокинов будет наиболее точным способом выявления и оценки тяжести, времени и характера травмы. Кроме того, это может выявить новые терапевтические мишени для коррекции неонатального гипоксически-ишемического повреждения головного мозга.

Литература

1. Kurinczuk, J.J. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy / J.J. Kurinczuk, V. White-Koning, N. Badawi // Early Hum Dev. – 2010 Jun. – Vol. 86. – iss. 6. – P. 329–38.

2. Мелашенко, Т.В. МРТ-паттерны гипоксически-ишемического поражения головного мозга у доношенных новорожденных / Т.В. Мелашенко, А.В. Поздняков, В.С. Львов, Д.О. Иванов // Педиатр. – 2017. – №6. – С. 86–93

3. Dammann, O., O'Shea, T. M. Cytokines and perinatal brain damage / O. Dammann O, T. M. O'Shea // Clin Perinatol. – 2008 Dec. – Vol. 35. – iss. 4. – P. 643–63. – doi: 10.1016/j.clp.2008.07.011.

4. Wang, X. Role of immune and inflammatory mediators in CNS injury / X. Wang, G. Z. Feuerstein // Drug News Perspect. – 2000 Apr. – Vol. 13. – iss. 3. – P. 133–40. – doi: 10.1358/dnp.2000.13.3.657283. PMID: 12937603.

5. Jenkins, D.D. Serum cytokines in a clinical trial of hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy / D.D. Jenkins, L G. Rollins, J.K. Perkel, C.L. Wagner, K.P. Katikaneni, W.T. Bass, D.A. Kaufman, M.J. Horgan, S. Languani, L. Givelichian, K. Sankaran, J.Y. Yager, R.H. Martin // J Cereb Blood Flow Metab. – 2012 Oct. – Vol. 32. – iss. 10. – P. 1888–96. – doi: 10.1038/jcbfm.2012.83. – Epub 2012 Jul 18. PMID: 22805873; PMCID: PMC3463879.

6. Chalak, L.F. Biomarkers for severity of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy and outcomes in newborns receiving hypothermia therapy / L.F. Chalak, P.J. Sánchez, B. Adams-Huet, A.R. Laptook, R.J. Heyne, C.R. Rosenfeld // J Pediatr. – 2014 Mar – Vol. 164. – iss. 3. – P. 468–74.e1. – doi: 10.1016/j.jpeds.2013.10.067. – Epub 2013 Dec 12. PMID: 24332821; PMCID: PMC4006934.

7. Orrock, J.E. Association of brain injury and neonatal cytokine response during therapeutic hypothermia in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy / J.E. Orrock, K. Panchapakesan, G. Vezina, T. Chang, K. Harris, Y. Wang, S. Knoblach, A.N. Massaro // Pediatr Res. – 2016 May – Vol. 79. – iss. 5 – P. 742–7. – doi: 10.1038/pr.2015.280. – Epub 2015 Dec 30. PMID: 26717001; PMCID: PMC4853239.

8. Morganti-Kossman, M.C. Production of cytokines following brain injury: beneficial and deleterious for the damaged tissue / M.C. Morganti-Kossman, P.M. Lenzlinger, V. Hans, P. Stahel, E. Csuka, E. Ammann, R. Stocker, O. Trentz, T. Kossmann // Mol Psychiatry. – 1997 Mar. – Vol. 2. – iss. 2 – P. 133–6. – doi: 10.1038/sj.mp.4000227. PMID: 9106236.

9. Cohen, M.C. Cytokine Function: A Study in Biologic Diversity / M.C. Cohen, S. Cohen // American Journal of Clinical Pathology. – 1996. – Vol. 105. – iss. 5. – P. 589–598. – doi:10.1093/ajcp/105.5.589

10. Wheelock, E.F. Interferon-like virus-inhibitor induced in humanleukocytes by phytohemagglutinin / E.F. Wheelock // Science. – 1965. – Vol. 149. – P. 310– 311.

11. Baron, S. The interferons: Mechanisms of action and clinical application / S. Baron, S.K. Tyring, W.R. Fleischmann, et al. // JAMA. – 1991. – Vol. 26. – P. 1375–1383.

12. Farrar, M.A. The molecular cell biology of interferons and its receptor / M.A. Farrar, R.D. Schreiber // Ann Rev Immunol. – 1993. – Vol. 11. – P. 571–611.

13. Pober, J.S. Cytokines and endothelial cell biology / J.S. Pober, R.S. Cotran // Immunol Rev. – 1990. – Vol. 70. – P. 427–451.

14. Rosenblum, M.G. Tumor necrosis factor a: A multifaceted peptide hormone / M.G. Rosenblum, N.J. Donato // Crit Rev Immunol. – 1989. – Vol. 9. – P. 21–44.

15. Pennica, D. Human tumor necrosis factor: Precursor structure, expression, and homology to lymphotoxin / D. Pennica, G.E. Nedwin, J.S. Hayflick, et al. // Nature. – 1984. – Vol. 312. – P. 724–729

16. Kishimoto, T. Interleukin-6 and its receptor: A paradigm for cytokines / T. Kishimoto, S. Akira, T. Taga // Science. – 1992. – Vol. 258. – P. 593–597.

17. Dammann, O. Cytokines and perinatal brain damage / O. Dammann, T.M. O'Shea // Clin Perinatol. – 2009 Mar. – Vol. 36. – iss. 1. – PMID: 19026332; PMCID: PMC3657129.

18. Megyeri, P. Recombinant human tumor necrosis factor alpha constricts pial arterioles and increases blood-brain barrier permeability in newborn piglets / P. Megyeri, C.S. Abrahám, P. Temesvári, J. Kovács, T. Vas, C.P. Speer // Neurosci Lett. – 1992 Dec. – Vol. 14. – P. 137–140. – doi: 10.1016/0304-3940(92)90823-p. PMID: 1300486.

19. Wang, Q. The inflammatory response in stroke / Q. Wang, X.N. Tang, M.A. Yenari // J Neuroimmunol. – 2007 Mar. – P. 53–68.

20. Perrone, S. Whole body hypothermia and oxidative stress in babies with hypoxic-ischemic brain injury / S. Perrone, M. Szabo, C.V. Bellieni, et al. // Pediatr Neurol. – 2010 Oct. – Vol. 43. – iss. 4. – P. 236–240.

21. Yamasaki, Y. Interleukin-1 as a pathogenetic mediator of ischemic brain damage in rats / Y. Yamasaki, N. Matsuura, H. Shozuhara, et al.// Stroke. – 1995 Apr. – Vol. 26. – iss. 4. – P. 676–680; discussion 81.

22. Aly, H. IL-1beta, IL-6 and TNF-alpha and outcomes of neonatal hypoxic ischemic encephalopathy / H. Aly, M.T. Khashaba, M. El-Ayouty, O. El-Sayed, B.M. Hasanein // Brain Dev. – 2006 Apr. – Vol. 28. – iss. 3. – P. 178–82. – doi: 10.1016/j.braindev.2005.06.006. – Epub 2005 Sep 21. PMID: 16181755.

23. Vasiljevic, B. New insights into the pathogenesis of perinatal hypoxic-ischemic brain injury / B. Vasiljevic, S. Maglajlic-Djukic, M. Gojnic, S. Stankovic, S. Ignjatovic, D. Lutovac // Pediatr Int. – 2011 Aug. – Vol. 53. – P. 454–62. – doi: 10.1111/j.1442-200X.2010.03290.x. PMID: 21077993.

24. Šumanović-Glamuzina, D. A comparison of blood and cerebrospinal fluid cytokines (IL-1β, IL-6, IL-18, TNF-α) in neonates with perinatal hypoxia / D. Šumanović-Glamuzina, F. Čulo, M.I. Čulo, P. Konjevoda, M. Jerković-Raguž // Bosn J of Basic Med Sci [Internet]. – 2017Aug. – Vol. 17(3):203-10. – Available from: https://www.bjbms.org/ojs/index.php/bjbms/article/view/1381

25. Blomgren, K. Pathological apoptosis in the developing brain / K. Blomgren, M. Leist, L. Groc // Apoptosis. – 2007 May. – Vol. 12. – iss. 5. – P. 993–1010.

26. Li, S.J. The role of TNF-α, IL-6, IL-10, and GDNF in neuronal apoptosis in neonatal rat with hypoxic-ischemic encephalopathy / S.J. Li, W. Liu, J.L. Wang, Y. Zhang, D.J. Zhao, T.J. Wang, Y.Y. Li // Eur Rev Med Pharmacol Sci. – 2014. – Vol. 18. – iss. 6. – P. 905–910. – PMID: 24706318.

27. Graham, E. M. Blood biomarkers for evaluation of perinatal encephalopathy: state of the art / E.M. Graham, A.D. Everett, J.C. Delpech, F.J. Northington // Curr Opin Pediatr. – 2018 Apr. – Vol. 30. – iss. 2. – P. 199–203. – doi: 10.1097/MOP.0000000000000591. PMID: 29346139; PMCID: PMC5884146.

THE ROLE OF CYTOKINES IN THE PATHOGENESIS OF NEONATAL HYPOXIC-ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY: RESEARCH AND PERSPECTIVES

Shalkevich L. [1], Zhauniaronak I. [1,2], Lebedeva S. [1]

[1] Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education,
[2] State institution «Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child», Minsk, Belarus

Hypoxic ischemic encephalopathy (HIE) remains a frequent cause of neonatal morbidity and mortality worldwide. Currently, HIE is of interest to researchers from the standpoint of determining the role of cytokines in the pathogenesis of brain damage and their relationship with neurological outcomes. Neuroinflammation plays a major role in perinatal hypoxic-ischemic brain damage. Examination of multiple inflammatory and proinflammatory cytokine groups will be the most accurate way to identify and assess the severity, timing, and nature of injury. In addition, it may identify new therapeutic targets for correction of neonatal hypoxic-ischemic brain injury.

Keywords: hypoxic-ischemic encephalopathy, brain injury, neuroinflammation, cytokines.

Поступила 15.09.2022

УДК 616-018.2-007.17-053.3

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Шалькевич Л.В.[1], Сташков А.К.[2]

[1] Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
[2] УЗ «Минский городской центр медицинской реабилитации детей с психоневрологическими заболеваниями»,
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани (НДСТ) представляет собой полиэтиологический и полисиндромный симптомокомплекс с особенностями клинических проявлений со стороны сопутствующих нарушений различных органов и систем. Наименее изучены неврологические проявления у детей с НДСТ, при этом, по данным исследователей, частота развития симптомов со стороны нервной системы варьирует от 15,7% до 87% от всех выявленных случаев дисплазии. В данной работе проведен анализ наиболее часто встречающихся неврологических синдромов, ассоциированных с НДСТ. Предлагается их разделение на следующие подгруппы: цереброваскулярные заболевания, остеохондропатический синдром, миатонический синдром, цефалгический синдром, туннельные синдромы,

соматоформные и психогенные расстройства. В данной работе также предложены особенности диагностических алгоритмов неврологических синдромов, ассоциированных с НДСТ.

Ключевые слова: клинические неврологические синдромы, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, диагностика, дети.

Введение. В настоящее время одним из наименее изученных вопросов в педиатрической практике являются неврологические нарушения, ассоциированные с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ). НДСТ – генетически-гетерогенное мультифакториальное нарушение развития соединительной ткани (СТ) в эмбриональный и постнатальный периоды, характеризующееся дефектами волокнистых структур и основного вещества СТ. Данная нозология сопровождается расстройством гомеостаза на молекулярном, тканевом, органном и организменном уровнях, имеет клинический полиморфизм в виде специфических деформаций со стороны костной ткани, гипермобильного синдрома, а также поражения наиболее восприимчивых систем органов. Стоит отметить, что наиболее часто в патологический процесс вовлекаются следующие системы организма: опорно-двигательная, сердечно-сосудистая и нервная системы. Немаловажной особенностью НДСТ является прогредиентное течение, определяющее особенности ассоциированной патологии, а также фармакокинетики и фармакодинамики используемых у этой категории пациентов лекарственных препаратов [1].

На сегодняшний день неврологические проявления встречаются в диапазоне от 15,7% до 87% от всех выявленных случаев НДСТ [2, 3]. Такая разбежка статистических данных обусловлена наличием ряда экологических и социально-экономических факторов, а также неполной осведомленностью врачей-специалистов в определении и дальнейшей постановке диагноза дисплазии соединительной ткани.

Цель исследования: выделить наиболее часто встречающиеся в клинической практике неврологические синдромы, ассоциированные с НДСТ, и определить клинико-лабораторные особенности, облегчающие их диагностику у пациентов с данной нозологией.

Материалы и методы исследования. Исходя из литературных данных, клинические неврологические синдромы, встречающиеся при НДСТ, можно разделить на следующие симптомокомплексы:

1. Цереброваскулярные заболевания [4–9]. Мозговое кровообращение у пациентов с НДСТ имеет ряд отличительных особенностей по сравнению с кровотоком у здоровых детей: повышенный гипертонус сосудов, неустойчивость сосудистой регуляции с тенденцией к ангиоспазму, нарушение упруго-эластичных свойств сосудистой стенки, повышение периферического сосудистого сопротивления с затруднением венозного оттока из полости черепа, асимметрия кровенаполнения, признаки патологической извитости сосудов (особенно выраженными в вертебробазилярном бассейне).

В работах Ю.В. Смирновой и соавторов сообщается, что в 94,6% случаев диагностирования НДСТ была выявлена патологическая извитость прецеребральных артерий: различные виды патологической извитости внутренней сонной артерии (ВСА), общей сонной артерии (ОСА) и позвоночной артерии (ПА), а также гипоплазия и аномальное вхождение ПА в канал шейных позвонков. Примерно в 20% случаев встречаются комбинации патологической извитости с перегибами артерий в двух и более магистральных сосудах. Данные структурные аномалии являются

клинически-значимыми исключительно при наличии явлений цереброваскулярной недостаточности [9].

Интракраниальные сосудистые патологии как проявления НДСТ характеризуются формированием множественных аневризм артерий (мешотчатые аневризмы и артериовенозные мальформации), повторными субарахноидальными кровоизлияниями (САК), связанными с их разрывом, спонтанными расслоениями брахиоцефальных артерий. Локализация аневризм чаще всего наблюдается в местах отхождения ветвей от базилярной артерии или в местах изгибов артерий.

Наиболее частыми проявлениями нарушений мозгового кровообращения у пациентов с НДСТ являются транзиторные ишемические атаки (ТИА), реже – ишемический и геморрагический инсульты, при этом процентное содержание САК составляет 50% от всех геморрагических инсультов. В некоторых случаях проявления со стороны кровообращения манифестируют клиникой спинального инсульта и/или синдрома позвоночной артерии.

Ключевым звеном патогенеза сосудистых нарушений являются изменения со стороны соединительной ткани на организменном уровне: аномальный синтез компонентов межклеточного матрикса (коллагена и, в большей степени, эластина). Таким образом, измененный состав СТ приводит к поражению эндотелия сосудов и, как следствие, возможной «катастрофе» со стороны васкулярной системы.

2. Остеохондропатический синдром [10–14]. При нарушении онтогенеза СТ в первую очередь происходит поражение костной и хрящевой тканей, что проявляется нарушением опорно-двигательного аппарата.

Особенности функционирования позвоночного столба поддерживают и запускают последовательные этапы нарушения статической и динамической биомеханики, что способствует патогенетическому процессу формирования асептического воспаления в межпозвонковых суставах с вовлечением иммунной системы. Как следствие, формируется хронический болевой синдром в виде цервикалгии, торакалгии или люмбалгии.

По данным Д. Х. Хайбулинной (2017), ювенильный остеохондроз позвоночника в шейном отделе встречается в 57%, в шейно-грудном – 13%, в поясничном – 30%, что приводит к функциональным блокадам. При этом остеохондроз в 33,4% случаев встречался изолированно, а у 45% – в сочетании с другой патологией. Типичным оказалось сочетание функциональных блокад в грудном отделе позвоночника с блокадами поперечно-реберных суставов соответствующего уровня, с блокадами позвоночно-двигательных сегментов нижнешейного отдела и краниоцервикального перехода и с блокадами крестцово-подвздошных суставов [12].

Нарушения осанки, сколиозы, кифосколиозы также являются проявлениями НДСТ. Синдром нарушения осанки был выявлен в 95,6% пациентов детского возраста. У 49,5% детей отмечалась сглаженность физиологических изгибов позвоночника, а у 28,9% пациентов – их избыточность. Аномалия Киммерле наблюдалась у 20,6% детей, незаращенные дужки позвонков – в 13,4% случаев, и в 41,2% – клиновидная деформация тел позвонков. Плоскостопие регистрировалось у 60,7% обследованных детей. Вышеописанные аномалии, по нашему мнению, являются субстратом для дальнейшего формирования грыж и/или протрузий пораженных отделов позвоночника [11].

Отсутствие коррекции остеохондропатического синдрома приводит к формированию вывихов и подвывихов, которые наиболее часто встречаются в височно-

нижнечелюстных, плечевых и голеностопных суставах, а также надколенниках. Так, продольное, поперечное или комбинированное плоскостопие приводит к медиальному тендосиновиту в области голеностопного сустава, вальгусной деформации и вторичному артрозу сустава, задне-таранному бурситу. Частым проявлением остеохондропатического синдрома является частая хронизация острых процессов в системе опорно-двигательного аппарата.

3. Миатонический синдром [10, 12–17]. При исследовании мышц у пациентов с НДСТ наиболее часто выявляется гипотрофия и гипотония диффузного характера при выраженной гиперрефлексии. Начиная с 4–5 месячного возраста, у детей наблюдается как замедление темпов статико-моторного, так и нервно-психического развития в виде отставания формирования мелкой моторики и активной речи (особенно у детей с перинатальным поражением ЦНС). В дальнейшем у этих пациентов развивается ежедневный или эпизодический миофасциальный болевой синдром. В редких случаях могут быть прозопалгические синдромы (судорожные подергивания лицевой мускулатуры), крампи.

Немаловажным аспектом в развитии миатонического синдрома является наличие функциональных биомеханических нарушений. По исследованиям С. А. Нечайкиной с соавторами (2010), гистологические и микроскопические исследования мышечных биоптатов демонстрируют уменьшение размеров мышечных волокон поперечнополосатых мышц, что косвенно свидетельствует об атрофии мышечной ткани [15]. Можно предположить, с учетом результатов электронейромиографии (ЭНМГ), что степень тяжести миатонического синдрома коррелирует с заинтересованностью моторных волокон периферических нервов и обусловлена, вероятнее всего, повышенным содержанием аномального коллагена.

4. Цефалгический синдром [10, 12, 15, 17–19]. Головные боли отмечаются у 46,6% пациентов с НДСТ, причем у 28% детей клинические характеристики соответствовали диагностическим критериям головной боли напряжения [15], еще у 30% пациентов головная боль сочеталась с болью в позвоночнике и крупных суставах. В 20% всех случаев дети страдают от приступов мигрени: боль носит ноющий, распирающий или давящий характер, локализуется диффузно или в лобно-височной области, сопровождается фото- и фонофобией, гиперстезией [19]. Болевой синдром нарастает при физической активности, может сопровождаться плачем, тошнотой и/или рвотой. Продолжительность приступа составляет от 30 мин до 4 часов. При мигрени с аурой в детском возрасте чаще встречаются зрительные нарушения по типу фотопсий и метаморфопсий, что требует проведения дифференциального диагноза с эпилепсией. В подростковом возрасте преимущественно встречается базилярная форма мигрени, характеризующаяся головной болью с нарушением зрения с обеих сторон, дизартрией, атаксией и расстройством сознания. Существуют специфические формы предшественников мигрени в детском возрасте: абдоминальная форма мигрени, доброкачественное пароксизмальное головокружение детского возраста и синдром циклической рвоты.

Мы согласны с выводами Ю.Е. Нестеровского (2013), что изменения сосудистого тонуса и нарушение венозного оттока из полости черепа обусловлены наличием НДСТ и являются ключевым патогенетическим звеном в развитии приступа мигрени [19].

Склеротомная головная боль (вертеброгенно-обусловленная головная боль) встречалась в 17,1% наблюдениях [12]. Основными ее характеристиками являлись лобно-височная (чаще симметричная) локализация, связь с нагрузками на шейный

отдел позвоночника. Неполноценность связочно-мышечного аппарата, врожденные и приобретенные аномалии краниовертебрального перехода, верхних трех сегментов шейного отдела позвоночника и окружающих мягких тканей составляли основную группу причин возникновения цервикогенной головной боли.

Н.Е. Щербакова с соавторами (2016) считают, что в генезе головной боли у пациентов с НДСТ большое имеет значение ликворная гипотензия. Описаны также случаи головной боли, обусловленной патологической извитостью внутренних сонных артерий, расстройством цереброваскулярной реактивности или кортикальной возбудимости [10].

5. Туннельные синдромы [20, 21]. По современным представлениям, туннельные синдромы характеризуются комплексом чувствительных, двигательных, трофических проявлений, обусловленных сдавлением нерва в узких анатомических пространствах. Туннельные синдромы как в детской, так и во взрослой клинической практике обусловлены следующими причинами: генетическими, врождёнными, эндокринными, особенностями профессиональной или спортивной деятельности, а также наличием дисплазии соединительной ткани Туннельные синдромы у детей и подростков встречаются редко, их раннее развитие обусловлено наличием НДСТ. По-видимому, ведущую роль играют врождённые анатомические несоответствия, узость туннелей, пролиферация эпиневральной соединительной ткани и обменные расстройства с нарушениями элементного статуса организма ребёнка.

6. Соматоформные и психогенные расстройства [7, 15, 22–23]. Симптоматика со стороны вегетативной нервной системы и высшей нервной деятельности при НДСТ проявляется в виде вегетативной дисфукции, энуреза, дефектов речи, задержки психического развития, астено-невротического синдрома. Немаловажное значение имеют расстройства психических функций: высокая тревожность, неадекватность самооценки, эмоциональная лабильность, низкая стрессоустойчивость со сниженными показателями психической деятельности (память, мышление, внимание), синдром дефицита внимания с гиперактивностью и импульсивностью. Диссомнический синдром в виде поведенческих инсомний раннего возраста, инсомний в связи с нарушением гигиены сна, а также на фоне соматической патологии. Пресомнические (нарушение засыпания) и интрасомнические (сомнабулизм) сочетаются с невротическими расстройствами, депрессией, ипохондрией, тревожнофобическими расстройствами, а также нервной анорексией.

Согласно данным Н.Г. Воропай (2009), наиболее часто за помощью обращались пациенты с надсегментарной вегетативной дисфункцией с паническими атаками – 60%, со смешанными вегетативными пароксизмами – 19%, с симпатоадреналовыми кризами – 13%, с вагоинсулярными кризами – 5%, с вестибулярным синдромом – 3%. При этом у большинства пациентов с явлениями дисплазии соединительной ткани выявлялась симпатикотония, реже встречались смешанные формы, крайне редко – ваготония [7]. Стоит упомянуть, что недостаточная активность симпатоадреналовой системы может привести к гемодинамическим нарушениям (напр., нарушение сердечного ритма, лабильность артериального давления, многократные синкопальные состояния) и, как следствие, к неадекватному энергообеспечению. Такие нарушения со стороны вегетативной нервной системы, высшей нервной деятельности ведут к дезорганизации на всех уровнях организма, в том числе провоцируя патологическое функционирование соединительной ткани.

Результаты исследования и их обсуждение. В связи с выраженным клиническим полиморфизмом НДСТ подходы к диагностированию неврологических синдромов, ассоциированных с ней, имеют ряд отличительных особенностей:

1. При наличии клинических симптомокомплексов, характерных для цереброваскулярной патологии, предпочтение отдаётся методам нейровизуализации: компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) головного и спинного мозга, доплерографическое исследование сосудов, а также офтальмоскопия [4–8]. Данные исследования выполняются с целью уточнения характера поражений, выявления локализации патологического процесса, а также обнаружения врожденных и приобретенных особенностей строения как сосудов, так и анатомических структур центральной нервной системы. Методы нейровизуализации имеют наибольшее клиническое значение в качестве превентивного исследования для выявления патологий, которые при отсутствии профилактических мер могут привести к острой цереброваскулярной патологии. К ним относятся:

– аномалии развития костей мозгового и лицевого отделов черепа;

– аномалии развития субокципитальных структур (дефекты атланта и аксиса);

– наличие очагов дисметаболического, ишемического происхождения (микрокальцинаты в проекции сосудистых сплетений, перивентрикулярная лейкоэнцефалопатия);

– наличие участков дисгенеза (расширенные пространства Вирхова-Робина, расщепление прозрачной перегородки, синдром Арнольда-Киари) и атрофии;

– нарушение ликвородинамики (расширение и сужение субарахноидальных пространств, расширение желудочков и цистерн).

Наличие вышеперечисленных изменений является предрасполагающими факторами для развития нарушений мозгового кровообращения и требуют дополнительного обследования со стороны остальных систем органов с целью исключения или подтверждения диагноза НДСТ.

2. При подозрении на остеохондропатический синдром следует использовать следующие методы инструментальной диагностики: рентгенологическое исследование (спондилограмма), МРТ позвоночника, доплерографическое исследование сосудов спинного мозга, стабилография [4, 7, 10–14]. Данные манипуляции используются с целью выявления:

– аномалий развития позвоночника и спинного мозга (напр., аномалия Киммерле);

– вывихов и подвывихов позвонков вследствие особенностей строения соединительной ткани (напр., подвывих по Ковачу);

– компрессионно-ишемических изменений (определение вовлеченных в патологический процесс сосудов);

– нестабильности позвоночных двигательных сегментов (грыжи, протрузии, смещения межпозвоночных дисков).

При отсутствии ранней диагностики и лечения диспластические процессы формируют предпосылки к развитию дегенеративных изменений в позвонках, хронического остаточного мышечного напряжения, хронического болевого синдрома, повышенного риска травматизации [24].

3. Наиболее доступным и простым в реализации методом диагностирования миатонического синдрома при НДСТ является электронейромиография. В первую

очередь выполняют поверхностный вид исследования, в дальнейшем, при наличии выраженных отклонений, прибегают к игольчатой ЭНМГ [10, 12–17]. Изменения, выявленные с помощью электронейромиографии, находятся в прямой зависимости от выраженности клинических проявлений НДСТ. При субклинических проявлениях дисплазии изменения на ЭНМГ имеют неспецифический характер и укладываются в крайние границы референтных значений. При увеличении тяжести НДСТ развивается дисфункция проводящих моторных волокон или сегментарного аппарата спинного мозга, появляется миелинопатия, затем и корешковая дисфункция вследствие миелопатии. У некоторых пациентов отмечаются денервационно-реиннервационные процессы.

При отсутствии однозначного результата от применения ЭНМГ крайне редко используют инвазивный метод диагностики – взятие мышечного биоптата. При этом гистологические, микроскопические исследования мышечных биоптатов демонстрируют уменьшение размеров мышечных волокон поперечно-полосатых мышц, что может косвенно свидетельствовать об атрофии мышечной ткани. Аналогичные изменения происходят, вероятно, в сердечной и глазодвигательной мускулатуре (в частности, при наличии проявлений со стороны данных систем органов: снижение сократительной способности миокарда и миопия).

Можно предположить, что данное мультифакториальное воздействие определяется патологией интерстициальной соединительной ткани нервов и мышц; изменениями связок и сухожилий, а также многочисленными костными деформациями, приводящими к развитию невральных и спинальных нарушений; патологией сосудистых стенок с нарушением общей гемодинамики и микроциркуляции.

4. При цефалгическом синдроме в первую очередь необходимо проводить дифференциальный диагноз с головными болями, имеющими вторичный характер (симптоматическими), при этом акцент необходимо сделать на клиническую картину, анамнез заболевания [1, 10, 15, 18, 19]. В качестве дополнительных обследований назначаются офтальмоскопия, КТ или МРТ головного мозга для исключения объемных образований, кровоизлияний. Доплерографическое исследование сосудов вне- и внутричерепных сосудов позволяет определить состояние магистральных артерий и вен, реактивности сосудистой системы. При подозрении на аневризму или артериовенозную мальформацию головного мозга проводят КТ с внутривенным введением контрастного вещества, МРТ в сосудистом режиме. Острые интенсивные головные боли, особенно сопровождающиеся менингеальными симптомами, являются показанием к проведению спинномозговой пункции с целью исключения субарахноидального кровоизлияния или менингита. Дифференциальную диагностику мигрени с эпилепсией проводят с помощью электроэнцефалограммы.

5. Наличие клинических симптомов поражения периферической нервной системы в виде туннельных синдромов требует использования рентгенологического исследования для исключения травматического генеза выявленных нарушений; ЭНМГ для исключения наследственно-обусловленных нервно-мышечных заболеваний; ультразвуковое исследование нервов для определения вовлеченных в патологический процесс нервов; МРТ периферических нервов и/или позвоночника с целью исключения нейроваскулярного конфликта [20, 21].

6. Проявления со стороны вегетативной нервной системы, высшей нервной деятельности диагностируются посредством тщательно собранного анамнеза: в зависимости от полученных результатов пациенту предлагается ряд дополнительных

методик, который позволяет выявить дисбаланс в работе вегетативной нервной системы, особенности когнитивных функций (опросник А.М. Вейна, тест Спилбергера-Ханина, таблицы Шульте, теста 12 слов Гробера–Бушке, Монреальская шкала когнитивных нарушений, вегетативный индекс Кердо, клиноортостатические пробы). Немаловажным аспектом является объективная оценка соматического статуса пациента, позволяющая определить состояние вегетативного тонуса посредством исследования кожных покровов, сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, мочевой системы, терморегуляции, а также иных проявлений (напр. склонность к аллергическим реакциям, головной боли, качестве и продолжительности сна и др.). В диагностировании данных отклонений непосредственное участие принимает врач-психиатр, психолог, логопед/дефектолог, которые способны интерпретировать полученные результаты исследований в целом [7, 15, 22].

Выводы:

1. Клинические неврологические синдромы, ассоциированные с НДСТ, встречаются в широком диапазоне (15,7% – 87%), что обусловлено различными дизайнами исследования и отсутствием единых объективных критериев диагностики НДСТ в детском возрасте.

2. Наиболее частыми неврологическими симптомокомплексами, сопровождающими НДСТ у детей, являются цереброваскулярная патология, остеохондропатии, миатонический синдром, цефалгический синдром, туннельные нейропатии, соматоформные и психогенные расстройства.

3. Диагностический алгоритм неврологических нарушений при НДСТ у детей должен включать прежде всего поиск возможных первичных причин их развития и при их исключении учитывать особенности влияния дисплазии СТ на клинические проявления патологии со стороны нервной системы.

Литература

1. Шалькевич, Л.В. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани как мультисистемная проблема педиатрии / Л.В. Шалькевич, А.К. Сташков, И.В. Жевнеренок, В.А. Прилуцкая // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности. – 2021. – №14. – С. 531–540.

2. Демидов, Р.О. Дисплазия соединительной ткани: современные подходы к клинике, диагностике и лечению / Р.О. Демидов, С.А. Лапшина, С.П. Якупова, Р.Г. Мухина // Практическая медицина. – 2015. – Т. 2. – № 89. – С. 37–40.

3. Кадурина, Т.И. Оценка степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей / Т.И. Кадурина, Л.Н. Аббакумова // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2008. – №2. – С. 15–20.

4. Мителев, Д.А. Нейроортопедические и вертеброневрологические аспекты дисплазии соединительной ткани у подростков / Д.А. Мителев, С.П. Шкляр // Казанский медицинский журнал. – 2007. – Т. 88. – № 5. – С. 138–139.

5. Петрова, Е.В. Роль дисплазии соединительной ткани в возникновении нетравматического субарахноидального кровоизлияния в молодом возрасте / Е.В. Петрова, Т.Ф. Попова, И.А. Грибачева, Г.К. Тайтубаева // Исследования и практика в медицине. – 2018. – Т. 5. – № 2. – С. 72–29.

6. Пизова, Н.В. Клинические особенности острых нарушений мозгового кровообращения у лиц молодого возраста с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Н.В. Пизова, А.Н. Дмитриев, П.А. Чижов, В.А. Табаков, С.Д. Прозоровская // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2011. – № 2. – С. 19–24.

7. Воропай, Н.Г. Подходы к ведению пациентов с патологией нервной системы в структуре недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Н.Г. Воропай, Н.Л. Шайде, О.Б. Доронина, А.В. Якимова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2009. – № 6. – С. 24–27.

8. Епифанцева, Е.В. Синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани в клинике цереброваскулярных заболеваний / Е.В. Епифанцева, Р.О. Тулеуов // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2014. – № 2. – С. 70–73.

9. Смирнова, Ю.В. Патологическая извитость внутренних сонных артерий у детей как проявление недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Ю.В. Смирнова, В.П. Куликов, А.В. Суворова, К.В. Смирнов // Педиатрия. – 2007. – Т. 86. – № 2. – С. 39–43.

10. Щербакова, Н.Е. Причины формирования и методы лечения болевых синдромов у пациентов с дисплазией соединительной ткани / Н.Е. Щербакова, Л.А. Медведева, В.А. Румянцева, Г.Е. Шевцова // Международный медицинский журнал «Medicus». – 2016. – № 1. – С. 82–87.

11. Иванова, И.Л. Клинические проявления дисплазии соединительной ткани у подростков с вертеброгенными заболеваниями нервной системы / И.Л. Иванова, Р.Р. Кильдиярова // Российский педиатрический журнал. – 2012. – № 4. – С. 18–22.

12. Хайбуллина, Д.Х. Особенности неврологического статуса у детей с дорсопатиями, ассоциированными с дисплазией соединительной ткани / Д.Х. Хайбуллина // Практическая медицина. – 2017. – Т. 1. – № 1. – С. 134–137.

13. Невмержицкая, К.С. О влиянии недифференцированной дисплазии соединительной ткани на течение резидуальной неврологической патологии у детей / К.С. Невмержицкая, О.А. Львова, Е.А. Зюзгина // Электронный научный журнал «Системная интеграция в здравоохранении». – 2009. – № 3. – С. 31–35.

14. Скворцова, А.В. Клинические симптомы заболеваний нервной системы, ассоциированных с дисплазией соединительной ткани, у подростков / А.В. Скворцова, И.Л. Иванова // Смоленский медицинский альманах. – 2017. – № 3. – С. 94–97.

15. Нечайкина, С.А. Неврологические нарушения при дисплазии соединительной ткани у детей и их коррекция / С.А. Нечайкина, С.А. Мальмберг, А.С. Петрухин // Русский журнал детской неврологии. – 2010. – Т. 5. – № 3. – С. 11–20.

16. Загребина, Е.В. Клинико-неврологическая характеристика и особенности нервно-психического развития детей первого года жизни с перинатальным поражением ЦНС на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Е.В. Загребина, С.Ю. Захарова // Уральский медицинский журнал. – 2011. – № 12. – С. 167–171.

17. Дума, С.Н. Болевые синдромы у пациентов с недифференцированной соединительной ткани и подходы к их коррекции / С.Н. Дума, Л.В. Щербакова // Лечебное дело. – 2019. – № 3. – С. 23–32.

18. Маленкова, Е.Ю. Головные боли у пациентов с патологическими извитостями внутренних сонных артерий / Е.Ю. Маленкова, Г.Е. Шевцова // Российский журнал боли. – 2018. – № 2. – С. 42–43.

19. Нестеровский, Ю.Е. Мигрень и недифференцированная дисплазия соединительной ткани у детей и подростков / Ю.Е. Нестеровский, Н.Н. Заваденко // Вопросы практической педиатрии. – 2013. – Т. 8. – № 4. – С. 54–59.

20. Кадурина, Т.И. Дисплазия соединительной ткани: руководство для врачей / Т.И. Кадурина, В.Н. Горбунова. – Санкт-Петербург : ЭЛБИ-СПб, 2009. – 704 с. : ил.

21. Чухловина, М.Л. Поражение периферической нервной системы при дисплазии соединительной ткани у детей и подростков / М.Л. Чухловина // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы: Российский сборник научных трудов с международным участием / Под ред. С.Ф. Гнусаева, Т.И. Кадуриной, Е.А. Николаевой. – Москва – Тверь – Санкт-Петербург, 2013. – Вып. 3. – С. 37–40.

22. Дума, С.Н. Психовегетативные, астенические и когнитивные нарушения при дисплазии соединительной ткани: выбор оптимальной терапии / С.Н. Дума, О.В. Лисиченко, Г.В. Лукьянова // Фарматека. – 2012. – № 7. – С. 131–135.

23. Шалькевич, Л.В. Астения в педиатрической практике: взгляд невролога / Л.В. Шалькевич, А.В. Малаш // Медицинские новости. – 2016. – №9. – С. 5–9.

24. Nikolenko, V.N. Morphological signs of connective tissue dysplasia as predictors of frequent postexercise musculoskeletal disorders / V.N. Nikolenko [et al.] // BMC Musculoskeletal Disorders. – 2020. – Vol. 21. – art. 660. – 7 pages.

NEUROLOGICAL SYNDROMES ASSOCIATED WITH UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DISEASE

Shalkevich L. [1], Stashkov A. [2]

[1] Belarussian Medical Academy of Postgraduate Education,
[2] Minsk City Center of Medical Rehabilitation for children with psychoneurological diseases»,
Minsk, Belarus

Undifferentiated connective tissue disease (UCTD) is performed as polyetiological and polysyndromic symptom complex with peculiarities of clinical manifestations from the side of concomitant disorders of various organs and systems. The neurological manifestations for children with UCTD are least explored, according to researchers, the frequency of symptoms from the nervous system varies from 15,7% to 87% of all identified cases of dysplasia. This article analyzes the most common neurological syndromes associated with UCTD. There are following groups: cerebrovascular diseases, osteochondropathy syndrome, myatonic syndrome, cephalgic syndrome, tunnel syndromes, somatoform and psychogenic disorders. This article also contains specialties of diagnostic algorithms for neurological syndromes associated with UCTD.

Key words: clinical neurological syndromes, undifferentiated connective tissue disease, diagnostics, children.

Поступила 13.09.2022

УДК 618.33-007.1-008.63

РОЛЬ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ В ФОРМИРОВАНИИ ЗАМЕДЛЕНИЯ РОСТА И НАРУШЕНИЯ ПИТАНИЯ ПЛОДА

Шишко Г.А.[1], Гомолко К.А.[1,3], Артюшевская М.В.[1], Девялтовская М.Г.[2], Мосько П.Л.[1,3]

[1] Государственное учреждение образования «Белорусская академия последипломного образования»,
[2] Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
[3]УЗ «Клинический родильный дом Минской области»,
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме: В Республике Беларусь за период с 2010 по 2020 гг. в группе с замедлением роста и недостаточностью питания плода отмечалось динамическое увеличение количества новорождённых с массой тела от 1000–1499 граммов. Обследованы 89 недоношенных новорождённых детей, родившихся в сроке гестации 34–36 недель (238–258 дней). У недоношенных детей с замедлением роста и

недостаточностью питания плода были установлены наиболее значимые перинатальные факторы: плацентарные нарушения, преэклампсия и эклампсия, инфекция мочеполовых путей при беременности. Преждевременный разрыв плодных оболочек чаще регистрировался у женщин, родивших недоношенных детей, антропометрические показатели которых соответствовали сроку гестации 34–36 недель (238–258 дней).

Ключевые слова: перинатальные факторы, недоношенные дети, замедление роста и недостаточность питания плода.

Введение. В Республике Беларусь развитие перинатальной медицины является основой улучшения здоровья будущих поколений. Современная концепция перинатального риска, созданная на основе изучения факторов, влияющих на уровень перинатальной заболеваемости и смертности, а также изучающая особенности течения беременности и родов, характер их осложнений, направлена на сохранение жизни и здоровья плода и новорождённого и включает в себя планирование мероприятий по улучшению медико-социальной помощи беременным и детям [1]. Рождение детей с замедлением роста и недостаточностью питания плода (ЗВУР) на сегодняшний день остается актуальной проблемой [2, 3].

По данным литературы, частота детей со ЗВУР выявляется у 5–7% у здоровых матерей и до 25% у матерей с отягощенным анамнезом [4]. ЗВУР встречается в 3 раза чаще у недоношенных детей, чем у доношенных. Распространённость ЗВУР увеличивается с уменьшением гестационного возраста. У детей со ЗВУР в последующие годы может отмечаться нарушение адаптации, снижение сопротивляемости организма ребёнка внешним факторам, нарушение физического, нервно-психического развития [5, 6].

Цель исследования: провести анализ распределения новорождённых детей с ЗВУР по массе тела за период 2010–2020 годы в Республике Беларусь. Установить приоритетные перинатальные факторы в формировании ЗВУР у недоношенных детей, родившихся в сроке гестации 34–36 недель (238–258 дней).

Материалы и методы исследования. Для анализа распределения новорождённых детей с ЗВУР по массе тела в Республике Беларусь за 2010–2020 годы использовались данные государственной статистической отчетности: формы 1-помощь беременным «Отчет о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам». Проводился анализ перинатальных факторов, антропометрических показателей у недоношенных новорождённых детей, родившихся в сроке гестации 34–36 недель (238–258 дней), согласно данных, содержащихся в первичных учетных документах – формы № 096/у «История родов», формы № 097/у «История развития новорождённого», формы №003/у «Медицинская карта стационарного больного».

Объектом исследования являлись 89 недоношенных новорождённых детей, гестационный возраст которых составил 34–36 недель (238–258 дней), родившиеся в учреждении здравоохранения «Клинический родильный дом Минской области», получавшие лечение в отделении анестезиологии и реанимации (для новорожденных детей) и педиатрическом отделении (для недоношенных и детей с перинатальной патологией).

Распределение детей по группам проводилось на основании оценки антропометрических показателей и определялось на основании шкалы Фентона (Fenton, 2013) с учетом срока гестации и пола ребенка [7]. Уровень физического развития (рост, масса тела, окружность головы) ниже 10-й перцентили оценивался ниже среднего, что соответствует диагнозу «Замедленный рост и недостаточность питания плода». Из исследования исключены новорожденные, родившиеся:

от многоплодной беременности; с хромосомной и наследственной патологией; дети, матери которых имели хронические декомпенсированные заболевания. По результатам проведенной оценки, исследуемые пациенты были разделены на 2 клинические группы:

I группа (основная). В данную группу вошли 39 недоношенных детей с ЗВУР, родившиеся в сроке гестации 34–36 недель (238–258 дней).

II группа (сравнения) включила 50 недоношенных новорожденных детей, родившиеся 34–36 недель гестации (238–258 дней).

Статистический анализ полученных материалов проводился с использованием методов описательной статистики. Анализ динамики и частоты регистрации новорожденных с замедленным ростом и нарушением питания плода осуществлялся с использованием показателей динамического ряда. Оценка тенденции развития данных показателей осуществлялась с применением коэффициента аппроксимации (R^2), рассчитанного на основе модифицированной формулы Чеддока, в соответствии с которой при R^2 =0,1–0,29 – нет динамики; R^2 =0,3–0,69 – умеренная динамика; R^2 =0,7–0,99 – выраженная динамика. Статистическая обработка данных выполнялась с использованием пакета анализа данных «Statistica 12» и «MSExcel 7.0». Оценивалась нормальность распределения переменных в выборках. При распределении, отличном от нормального, результаты представлялись в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей – Me, (Q1–Q3). Описание качественных признаков давалось в виде абсолютных величин (абс.) и относительных частот в процентах (%). Различия по качественным признакам оценивали по критерию Пирсона χ^2. Критический уровень значимости при проверке нулевых гипотез принимался равным 0,05.

Работа выполнена в рамках ГПНИ: «Трансляционная медицина», государственная программа: «Приоритетное направление научной, научно-технической и инновационной деятельности на 2021–2025 годы», задание «Разработать методы диагностики и медицинской профилактики нарушений физиологического развития детей раннего возраста, перенесших отдельные состояния в перинатальном периоде», № госрегистрации: 20210139, дата регистрации:19.02.2021.

Результаты исследования и обсуждение. Динамика распределения по массе тела новорождённых детей с ЗВУР претерпевает изменения за период 2010–2020 гг. в Республике Беларусь, что отражено на рисунке 1.

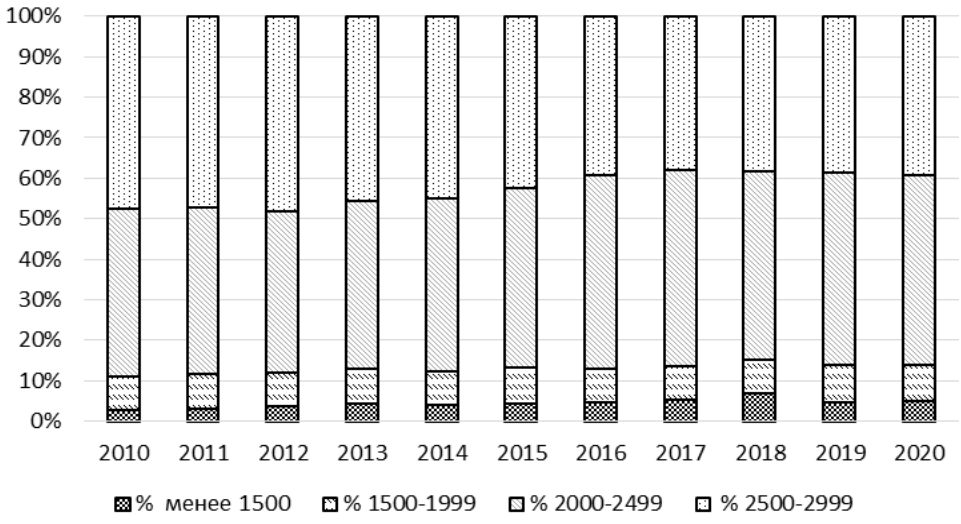


Рисунок 1 −Распределение новорождённых детей с ЗВУР по массе тела за период 2010–2020 гг. в Республике Беларусь

Удельный вес новорождённых детей с ЗВУР, родившихся с массой тела 1500–1999 граммов составил 8,3% в 2010 году, 8.8% в 2015 г. и 9,0% в 2020 г., (в среднем + 0,7% за анализируемый период). Кроме этого, наблюдается тенденция к увеличению удельного веса новорождённых детей с ЗВУР, которые родились с массой тела 2000–2500 граммов с 41,4% в 2010 году, 44,5% в 2015 г. до 46,8% в 2020 году (+5,4% за анализируемый период).

Наиболее выраженное увеличение удельного веса отмечается в группе новорождённых детей с ЗВУР с экстремальной и очень низкой массой при рождении. Так, этот показатель составил – 2010 год − 2,8%, увеличение в 1,8 раза наблюдается в 2020 год − 5,1%. Оценка данной динамики представлена на рисунке 2 с применением коэффициента аппроксимации (R^2), видна выраженная динамика (R^2 =0,7173) для новорожденных с замедленным ростом и нарушением питания при рождении в весовой категории (1000–1499 граммов).

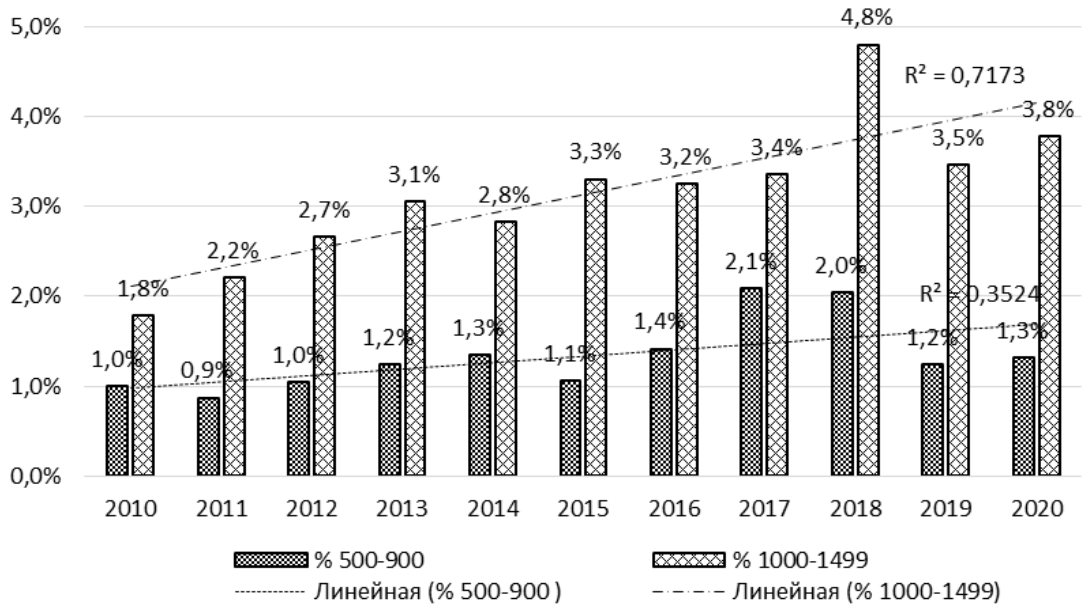


Рисунок 2 – Удельный вес новорожденных с экстремальной и очень низкой массой при рождении в группе ЗВУР за период 2010–2020 гг.

В исследуемых группах недоношенных новорождённых детей проведен анализ гендерной принадлежности и антропометрических данных. Распределение по полу в I группе (основная) было следующим: мужской пол – 25 (64,1%) детей, женский пол – 14 (35,9%) детей. Распределение по полу в II группе (сравнения) было следующим: 19 (38,0%) новорождённых детей мужского пола и 31 (62%) новорождённый женского пола.

Антропометрические характеристики новорождённых детей, включенных в исследование, представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика антропометрических данных недоношенных новорождённых детей, родившихся в 34–36 недель гестации (238–258 дней)

Показатели	I группа (основная) (n=39)		II группа (сравнения) (n=50)		Уровень значимости	
	Me	Q1–Q3	Me	Q1–Q3	U	p
Масса тела при рождении, г	1890	1630–2050	2430	2180–2580	121	0,0000000
Рост, см.	45	43–47	48	47–50	339	0,0000001
Окружность головы, см.	31	29–32	32	31–33	459	0,0000202

В I группе (основной) новорождённых детей антропометрические показатели достоверно ниже, чем во II-ой группе (сравнения). Средняя масса тела при рождении в I группе составила 1890 (1630–2050) граммов, во II группе – 2430 (2180–2580) граммов (U=121, p=0,0000000). Средняя длина тела новорожденных в I группе составила 45 (43–47) см, во II группе – 48 (47–50) см (U=339, p=0,0000001). Средняя окружность головы новорожденных в I группе составила 31 (29–32) см, во II группе – 32 (31–33) см (U=459, p=0,0000202).

Анализ литературных данных свидетельствуют о том, что причины задержки внутриутробного развития плода мультифакториальны и представляют собой сочетания осложнений беременности и заболеваний матери. Любые заболевания матери, осложнения беременности, сопровождающиеся изменениями гемодинамики, системы гемостаза и реологии крови приводят к снижению маточно-плацентарного кровотока и, как следствие, могут быть связаны с задержкой внутриутробного развития плода. Кроме этого, в настоящее время в этиологии задержки роста и развития плода большое значение придается внутриутробным инфекциям. Важно иметь в виду, что перечисленные факторы риска редко проявляются изолированно. Как правило, они являются составными компонентами комплекса перинатальных факторов, оказывающих неблагоприятное воздействие на развитие плода. Эти же факторы играют лидирующую роль в причинах недоношенности. Таким образом, значительная вариабельность частоты замедления внутриутробного роста плода обусловлена неоднородностью критериев, используемых различными авторами для диагностики этой патологии, а также многообразием причин, ее вызывающих. Многочисленными исследованиями отечественных и зарубежных авторов установлена значимость ряда перинатальных факторов со стороны матери на заболеваемость, смертности и отдаленные последствия у недоношенных детей.

Проведен анализ перинатальных факторов формирования ЗВУР для новорождённых детей, родившихся в срок в 34–36 недель гестации (238–258 дней), Результаты анализа представлены в таблице 2 в соответствии с кодами МКБ-10.

Таблица 2 – Перинатальные факторы формирования ЗВУР у исследуемых новорождённых

Перинатальные факторы риска у матерей	Код по МКБ-10	I группа (основная) n=39		II группа (сравнения) (n=50)		Уровень значимости	
		абс.	%	абс.	%	χ^2	p
Инфекция мочеполовых путей при беременности	O23	10	25,64	5	10,00	3,825	0,0505
Гипертония	O10 O16	4	10,26	3	6,00	0,548	0,4591
Плацентарные нарушения	O43	21	53,85	10	20,00	11,057	0,0009
Преэклампсия, эклампсия	O11-часть; O13-часть; O14, O15.0	8	20,51	3	6,00	4,260	0,0390
Преждевременные роды	O60	19	48,72	16	32,00	2,566	0,1092
Преждевременная отслойка плаценты	O45	3	7,69	4	8,00	0,003	0,9563
Преждевременный разрыв плодных оболочек	O42	10	25,64	25	50,00	5,449	0,0196

Частота встречаемости гипертонии, преждевременных родов и преждевременная отслойка плаценты в сравниваемых группах не имели статистически значимых различий (p>0,05). Плацентарные нарушения достоверно чаще встречались у матерей в I группе (основной) – у 21 женщины (53,85%); во II группе (сравнения) частота плацентарных нарушений была зарегистрирована у 10 женщин (20,00%) (p<0,0009). В сравниваемых группах также отмечены статистически значимые различия частоты: инфекции мочеполовых путей— 10 случаев (25,64%) и 5 случаев (10,00%) в I и во II группах, соответственно (p<0,0505). Следует отметить, что преждевременный разрыв плодных оболочек достоверно реже встречался в I группе матерей у 10 женщин (25,64%) в сравнении со II группой: частота преждевременного разрыва плодных оболочек была зарегистрирована у 25 женщины 50,00% (p < 0,0001).

Таким образом, наиболее значимые перинатальные факторы формирования ЗВУР для группы недоношенных новорожденных детей, родившихся в сроке в 34–36 недель гестации (238–258 дней): плацентарные нарушения (O43 код по МКБ-10), преэкламсия и эклампсия (O11-часть; O13-часть; O14, O15.0), инфекция мочеполовых путей во время беременности (O23 код по МКБ-10).

Заключение. В Республике Беларусь за период с 2010 по 2020 гг. в группе детей с замедлением роста и недостаточностью питания плода отмечалось динамическое увеличение количества новорождённых с массой тела от 1000–1499 граммов.

Установлены наиболее значимые перинатальные факторы для группы недоношенных новорождённых детей с «Замедленным ростом и недостаточностью питания плода» в сроке гестации 34–36 недель (238–258 дней) с: плацентарные нарушения (O43 код по МКБ-10), преэклампсия и эклампсия (O11-часть; O13-часть; O14, O15.0), инфекция мочеполовых путей при беременности (O23 код по МКБ-10). Преждевременный разрыв плодных оболочек чаще регистрировался у женщин,

родивших недоношенных новорожденных с физическим развитием, соответствующим сроку гестации 34–36 недель (238–258 дней).

Литература

1. Беженарь, В.Ф., Иванова, Л.А., Григорьев, С.Г. Беременность «высокого риска» и перинатальные потери // Акушерство и гинекология. – 2020. – 3: 42–7.
2. Соколовская, Т.А., Ступак, В.С., Меньшикова, Л.И., Постоев, В.А. Заболеваемость и причины смертности у недоношенных и доношенных новорожденных детей в Российской Федерации // Экология человека. – 2021. – № 5. – С. 20–27.
3. Киосов, А.С. Проблемы определения понятия задержки внутриутробного роста и диагностики этой патологии // Доктор. Ру. – 2020. – 19(3): 6–11.
4. Levine, T.A., Grunau, R.E., McAuliffe, F.M., Pinnamaneni, R. et al. Early childhood neurodevelopment after intrauterine growth restriction: a systematic review // Pediatrics. – 2015. – Vol. 135. – N.1. – P. 126–141.
5. Иванов, Д.О. Нервно-психическое развитие у детей, имевших внутриутробную задержку роста, в первом полугодии жизни / Д.О. Иванов, Л.В. Козлова, В.В. Деревцов // Педиатр. – 2017. – Т. 8. – №1. – С. 40 – 49
6. Cardoso-Demartini, A.A, Postnatal management of growth failure in children born small for gestational age. / A.A. Cardoso-Demartini, [et al] // J Pediatr (Rio J) . – 2019. – Vol. 95. – P. 23 −29.
7. Fenton, T.R., Kim, J.H. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants [Electronic resource] // BMC Pediatr. – 2013. – URL: http://www.biomedcentral.com/1471-2431/13/59.

THE ROLE OF PERINATAL FACTORS IN THE FORMATION OF GROWTH RETARDATION AND FETAL MALNUTRITION

G. Shishko [1], K. Homolko[1, 3], M. Artsiusheuskaya[1], M. Devyaltovskaya[2], P. Mosko[1,3]

[1] Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education,
[2] State institution «Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child»,
[3] Clinical Maternity Hospital of Minsk Region,
Minsk, Belarus

In the Republic of Belarus for the period from 2010 to 2020. in the group with growth retardation and fetal malnutrition, there was a dynamic increase in the number of newborns weighing from 1000–1499 grams. We examined 89 premature newborns born at a gestational age of 34–36 weeks (238–258 days). In preterm infants with growth retardation and fetal malnutrition, the most significant perinatal factors were identified: placental disorders, preeclampsia and eclampsia, urinary tract infection during pregnancy. Premature rupture of the membranes was more often recorded in women who gave birth to premature babies, whose anthropometric indicators corresponded to a gestational age of 34–36 weeks (238–258 days).

Key words: perinatal factors, premature babies, growth retardation and fetal malnutrition.

Поступила 17.10.2022

МЕДИЦИНСКАЯ ГЕНЕТИКА

УДК [617.52+616.31+616.716]-007.254-053.1-036

ОРОФАЦИАЛЬНЫЕ РАСЩЕЛИНЫ: ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Ершова-Павлова А.А.

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

Резюме. Представлены данные литературы о распространенности, спектре, структуре, эпидемиологии, возможностях пренатальной диагностики, медико-генетических аспектах орофациальных расщелин.

Ключевые слова: орофациальные расщелины, популяционная частота, эпидемиология, пренатальная диагностика, медико-генетическое консультирование.

Введение. Среди врожденных пороков развития (ВПР) у детей орофациальные расщелины (ОФР) занимают одно из первых мест по частоте встречаемости и являются наиболее тяжелыми аномалиями лица, характеризующимися выраженными анатомическими дефектами и функциональными нарушениями. Учитывая существенный вклад в детскую заболеваемость и инвалидность Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) ОФР включены в инициативу «Заболевания с глобальным грузом», что делает особо актуальным изучение различных аспектов этой группы ВПР, а также возможностей ультразвуковой (УЗ) оценки целостности лицевых структур и неба плода для оптимизации пренатальной диагностики аномалий орофациальной области.

Эпидемиология. Врожденные лицевые или ОФР формируются в результате нарушений срастания эмбриональных структур или остановки их развития, представляют собой сложную по клиническому и генетическому составу группу заболеваний, включающую изолированные, синдромальные, моногенные, хромосомные и мультифакториальные формы. Наиболее частыми ОФР являются сочетающиеся в различных вариантах расщелины губы (РГ), расщелины неба (РН), расщелины губы/неба (РГН). По данным ВОЗ, популяционная частота (ПЧ) ОФР составляет 0,6–1,6 на 1000 рождений. В зависимости от родословной, генетического различия популяций, возраста родителей, неблагоприятных воздействий на организм беременной, географического положения региона и социально экономических причин их частота в популяциях варьирует. Среди европейцев ПЧ ОФР составляет в среднем 1:1000, среди некоторых народностей Африки – до 2,5:1000, среди азиатов и коренных американцев – до 5:1000 [1, 2, 3]. В Республике Беларусь частота ОФР составляет в среднем 1,67:1000 рождений [4]. Отдельные нозологические формы ОФР также

встречаются с различной ПЧ. Так, у различных народностей Китая частота встречаемости РГН в среднем составляет 0,82‰ (от 0,73‰ до 0,90‰), РГ – 0,56‰ (от 0,50‰ до 0,63‰), РН – 0,27‰ (от 0,24‰ до 0,30‰) [2].

Этиология. В этиологии ОФР играют роль наследственные и экзогенные факторы внешней среды. Показан рост РГН после аварии на Чернобыльской АЭС, что связывают с негативным влиянием радиационного излучения на плод. К этиологии ОФР могут быть причастны тератогены, являющиеся «факторами риска» нарушений эмбриогенеза: дефицит витаминов и микроэлементов (цинк, йод, магний), сахарный диабет и дисфункция щитовидной железы у беременной, прием лекарственных препаратов с мутагенной активностью, перенесенные инфекционные заболевания во время беременности, курение, потребление алкоголя беременной. Из экзогенных факторов, воздействие которых может привести к возникновению ОФР у плода в ранние сроки беременности, отмечают выраженную гипертермию, причем адекватный контроль температуры уменьшает риск возникновения пороков. Особо подчеркивается взаимосвязь между приемом алкоголя, лекарственных препаратов, курением сигарет во время беременности и риском развития ОФР у плода, а также протективный эффект фолиевой кислоты [1, 3, 5–8]. В частности установлено, что тяжелые формы материнского алкоголизма и вариант гена *ADHC1* с пониженной ферментной активностью повышают риск возникновения ОФР [6]. Прослеживается ассоциация ОФР с высоким риском различных форм рака – легких, головного мозга, толстого кишечника [9].

С генетической точки зрения ОФР весьма гетерогенны и представлены преимущественно мультифакториальными формами, особенно изолированные и несиндромальные, развитие которых в большинстве случаев происходит в результате взаимодействия генетических и различных экзогенных факторов [3, 10, 11]. Считается, что 30% ОФР составляют синдромальные формы и 70% несиндромальные [12]. На сегодняшний день известно более 800 синдромов с аномалиями орофациальной области. Во многих случаях ОФР установлена их генетическая природа. Так, например, синдром Ван дер Вуда (СВВ) (OMIM 119300), на долю которого приходится 2% всех случаев ОФР [13], наследуется по аутосомно-доминантному типу, имеет высокую пенетрантность (около 96%). Для СВВ характерна фенотипическая экспрессия, варьирующая от ямки нижней губы (80%), РГ или РН (21%), уменьшения количества зубов (10–81%) до отсутствия видимых проявлений. Нередко единственным дефектом при СВВ являются ямки на нижней губе. У пациентов с СВВ рост, развитие и интеллектуальные способности не страдают. Частота СВВ составляет от 1/35000 до 1/100000 среди европейских и азиатских народностей. Поражает лиц мужского и женского пола в равной степени. Заподозрить СВВ можно по клиническим данным, подтвердить с помощью молекулярно-генетического тестирования. Показано, что примерно у 70% пациентов с СВВ обнаруживаются мутации в гене *IRF6* (1q32.2-q32.3), участвующем в развитии эпидермиса и регуляции развития черепно-лицевой области. Дифференциальную диагностику СВВ проводят с синдромом подколенного птеригиума (СПП) (OMIM 119500), при котором также выявлены мутации в гене *IRF6*. СВВ отличается более мягким фенотипом [14]. Черепно-лицевые особенности этих двух синдромов значительно перекрываются. Надо отметить, что мутации в гене IRF6 объясняют лишь 70% случаев СВВ, в остальных случаях причиной СВВ могут быть нарушения в регуляторной области. Другие аномалии, которые следует учитывать при постановке диагноза СВВ, – изолированная РГ [13] и синдром Кабуки (OMIM 147920).

Причиной синдрома Кабуки являются гетерозиготные мутации в гене MLL2 (*KMT2D*) на хромосоме 12q13 (Кабуки-1) и мутации в гене *KDM6A* на хромосоме Xp11.3 (Кабуки-2) [15].

В последние годы уделяется внимание анализу полиморфных вариантов генов как фактору генетической предрасположенности в развитии ОФР. Для разных популяций получены достоверные ассоциации полиморфизмов генов *IRF6, MDR1, MTHFR, ADH1A, ADH1B, ADH1C, MSX1, NAT2, CYP1A1, PVRL1* с повышенным риском развития ОФР. Анализ полиморфизма этих генов может служить основой для разработки методов профилактики ОФР в семьях с отягощенным анамнезом [16].

Показаны различия в соотношении полов при разных формах ОФР. Аномалии орофациальной области чаще встречались и тяжелее проявляются у лиц мужского пола. Все формы РГН, изолированные РГ и сочетанные РГН, у лиц мужского пола наблюдались в 53,7%, 62,3% и 60,9% соответственно, изолированная форма РН чаще отмечалась у лиц женского пола – 62,3% [17]. Для аутосомно-доминантного типа наследования отмечено увеличение среднего возраста родителей, особенно отцов.

При ОФР в составе МВПР сопутствующими наиболее частыми пороками других органов или систем являются ВПР центральной нервной системы, сердечно-сосудистой, костно-мышечной.

Возможности пренатальной диагностики ОФР. Тератогенетический терминационный период формирования расщелин губы продолжается до конца 7 недели, неба – до 8 недели внутриутробного развития, что свидетельствует о возможности УЗ пренатального выявления ОФР в ранние сроки беременности. Надо отметить, что пренатальная диагностика ОФР проводится с момента использования фетального УЗИ, однако о диагностике этих пороков в 1 триместре в литературе сведений относительно мало. Несмотря на возможность визуализации при ОФР отдельных лицевых структур и неба у плода в 1 триместре беременности, считается, что «сканирование аномалий во 2 триместре остается стандартом анатомической оценки плода» [18].

В последние годы активно изучаются возможности 2D и 3D сонографии и новые УЗ маркеры (ретроназальный треугольник, мандибулярная щель, лобная дистанция, длина максиллярного отростка, нижний лицевой угол, максилло-фронто-мандибулярный угол, признак «знак равенства») в оценке аномалий развития орофациальной области плода в ранние сроки беременности [19–23]. Использование 3D объемов лица в 1 триместре дает возможность оценки вторичного неба плода. Оценка ретроназального треугольника позволяет в коронарном срезе лица плода одновременно визуализировать первичное небо и лобный отросток верхней челюсти и диагностировать дефект первичного неба уже в 11–13 недель гестации. РН, по всей видимости, лучше выявляются в коронарных срезах, где можно продемонстрировать края дефекта и язык. Описаны случаи выявления РН в аксиальных срезах, но края дефекта в этих срезах определяются с большим затруднением. В аксиальном срезе возможны ложноположительные диагнозы расщелин из-за акустической тени верхней челюсти и ложноотрицательные в связи с интерпретацией языка как интактного неба. Анатомические маркеры, описанные Campbell S. [24], помогают избежать таких ошибок. Представляется логичным оценка вторичного неба при 2D и 3D УЗИ, начиная с 12 недель беременности, когда оссификация произошла, но нет акустической тени. При проведении скринингового УЗИ беременных в 1 триместре возможно исследовать

нос, губы и вторичное небо плода. В этом сроке аксиальные срезы неба дают лучшее изображение, чем коронарные [22].

Использование новых УЗ маркеров оценки лицевых структур и неба у плода при пренатальном скрининге беременных позволило визуализировать дефекты структур при всех формах ОФР в среднем в сроке гестации 13 недель 1 день [24].

Медико-генетическое консультирование пробандов с ОФР и членов их семей. При медико-генетическом консультировании (МГК) пробанда с ОФР оценивается его фенотип, тип наследования, наличие ВПР других органов и систем, риск повторения порока. Для установления нозологического диагноза пробанд, а при необходимости и членам его семьи, проводится цитогенетическое исследование для установления кариотипа, молекулярно-генетическая диагностика для выявления патогенных мутаций. В случае пренатально диагностированных ВПР у плода при МГК беременных принимается решение о выборе тактики ведения беременности, учитывается наличие/отсутствие сопутствующих пороков, возможность лечения плода/новорожденного с выявленной аномалией. При дифференциальной диагностике важным является выяснение этиологии ОФР, что позволяет проводить целенаправленную профилактику пороков у потомства в конкретной семье.

Пример: МГК пробанда с аномаладом Пьера-Робена (АПР) (ОМИМ 261800), часто встречающимся заболеванием, представляющим этиологически гетерогенную группу. АПР проявляется недоразвитием нижней челюсти, расщелиной неба, глоссоптозом. Генетическая причина изолированной формы АПР остается неустановленной. Считается, что к такой форме заболевания могут приводить хромосомные аномалии, затрагивающие локус 17q24, вблизи которого находится ген *SOX9*, контролирующий белок, играющий важную роль в процессе эмбрионального развития и отвечающий за формирование скелета, в том числе и лицевых структур, а также ряд других генов. АПР может быть составной частью синдрома Стиклера, вело-кардио-фациального синдрома, синдрома Тричера-Коллинза, синдрома Нагера, кампомелической дисплазии и др. При наличии у членов семьи наследственной близорукости, отслойки сетчатки, спондилоэпифизарной дисплазии, особенно при наличии ОФР, следует исключить синдром Стиклера, в основе которого могут лежать мутации в гене *COL2A1* (тип 1) или мутации в генах *COL11A1* (кодирует α1 цепь XI типа коллагена) и *COL11A2* (кодирует α2 цепь XI типа коллагена) [25].

Для синдромов с ОФР хромосомной этиологии характерны пренатальная гипоплазия, симметричность поражения и олигофрения. Такие дети являются клинически наиболее тяжелыми. ОФР не являются специфичными для какого-либо одного хромосомного синдрома и могут возникать при аномалиях 1, 3, 4, 5, 7, 10, 11, 13, 14, 18, 21 и X хромосом, могут быть обусловлены делециями и транслокациями.

Клиническая картина при ОФР зависит от степени нарушений строения костного скелета лица, верхней и нижней челюсти и расположенных в них зубов. Деформация зубной дуги и нёбных пластинок может сочетаться с недоразвитием верхней челюсти (микрогнатией). Сужение верхней челюсти чаще бывает врожденным и по мере роста ребенка степень сужения может возрастать. Врожденная деформация верхней челюсти при РН нередко сочетается с деформацией нижней челюсти.

Важным этапом МГК является оценка риска повторения патологии для потомства. У родителей пробандов с мультифакториальными формами ОФР могут обнаруживаться микропризнаки, вызванные проявлением действия аномальных генов: при РГ – короткое нёбо, ассиметрия крыла носа, девиация оси носа, прогнатия,

атипичная форма зубов; при РН – короткое нёбо, атипичная форма зубов, диастема, прогения, расщепление язычка, что повышает риск для потомства. В случае, если порок оценен как спорадический вариант патологии, риск повторения для потомства составляет 2–6%. При тяжелых формах ОФР риск повторного рождения детей с таким пороком выше и оценивается в 5,7%, при легких формах – в 2,5% [17].

Лечение пациентов с ОФР комплексное с участием педиатра, челюстно-лицевого хирурга, ортодонта, стоматолога-ортопеда. Хирургическое лечение в зависимости от тяжести нарушений заключается в реконструкции верхней и нижней челюсти, назоорбитальной области и осуществляется поэтапно до 3–6 лет. Необходимо учитывать, что при РГН хромосомной этиологии, как правило, отмечаются нарушения иммунитета и регенерации, что может увеличить число ранних и поздних послеоперационных осложнений и ухудшить прогноз хирургического лечения. У детей с моногенными формами порока может возникать более грубая деформация лица после пластики, так как действие мутантного гена будет продолжаться и после хирургического лечения, нарушая дальнейшее развитие тканей. Комплексная система реабилитации пациентов с ОФР включает последовательное оказание ранней медицинской, педагогической и социальной помощи.

Заключение. Таким образом, среди пороков лица и шеи ОФР в популяциях являются одними из самых распространенных аномалий развития, различающихся по клиническому и генетическому спектру, проявляющихся выраженными анатомическими дефектами и функциональными нарушениями, требующими хирургического лечения и комплексной реабилитации. ОФР являются той формой порока, при выявлении которого решается вопрос о пролонгировании или прерывании беременности. Изучение клинико-генетических, УЗ и морфологических признаков ОФР, совершенствование пренатальной диагностики этих аномалий в ранние сроки беременности несомненно способствуют снижению мертворождаемости, детской заболеваемости, инвалидности и смертности.

Литература

1. Kadir, A., Mossey, P.A., Blencome, H., Moorthie, S., Lawn, J.E., Mastroiacovo, P., Modell, B. Systematic review and metaanalysis of the birth prevalence of orofacial clefts in low- and middle-income countries // Cleft Palate Craniofac. J. – 2017. – V. 54. – P. 571–581.

2. Fan, D., Wu, Sh., Liu, L., Xia, Q., Tian, G., Wang, W., Ye, Sh., Wang, L., Rao, G. e.a. Prevalens of non-syndromic orofacial clefts: based on 15 094 978 Chinese perinatal infants // Oncotarget. – 2018. – V. 9(17). – P. 13981–13990.

3. Leslie, E.J., Marazita, M.L. Genetics cleft lip with and palate // Am. J. Med. Gen. – 2013. – V. 163C. – P. 246–258.

4. Ершова-Павлова, А.А., Карпенко, Г.А., Хмель, Р.Д., Венчикова, Н.А., Лазаревич, А.А., Новикова, И.В., Наумчик, И.В. Орофациальные расщелины в популяции Беларуси // Генетика и биотехнология XXI века: проблемы, достижения, перспективы. Сб. мат. IV Международной научной конференции. – Минск, 2020. – с. 118.

5. Haaland, G.A., Lie, R.T., Romanovska, J., Gjerdevilk, M., Gjessing, H.K., Jugessur, A. A genome-wide search of gene-environment effects in isolated cleft lip with or without cleft palate traids points to an interaction between maternal periconceptional vitamin use and variants in ESRRG // Frontiers in Genetics. – 2018. – V. 9. – P. 1016.

6. Boyles, A.L., DeRoo, L.A., Lie, R.T., Taylor, J.A., Jugessur, A., Murray, J.C., Wilcox, A.J. Maternal alcohol consumption, alcohol metabolism genes, and the risk of oral clefts: a population-based case-control study in Norway, 1996–2001 // Am. J. Epidemiol. – 2010. – V. 172(8). – P. 924–931.

7. Shi, M., Wehby, G.L., Murray, J.C. Review on genetic variants and maternal smoking in the etiology of oral clefts and other birth defects // Birth Defects Research Part C Embryo Today. – 2008. – V. 84(1). – P. 16–29.

8. Wehby, G.L., Murray, J.C. Folic acid and orofacial clefts: a review of the evidence // Oral Dis. – 2010. – V. 16(1). – P. 11–19.

9. Deitz, A., Pederson, D.A., Jacobson, R., Wehby, G.L., Murray, J.S., Christinsen, K. Risk of brest cancer in families with cleft lip and palate // Ann. Epidemiol. – 2012. – V. 22(1). – P. 37–42.

10. Mehrotra, D. Genomic expression in nonsyndromic cleft lip and palate patients: A review // J. of oral biology and craniofacial research. – 2015. – V. 5. – P. 86–91.

11. Dixon, V.J., Maraszita, M.L., Beaty, T.H., Murray, J.C. Cleft lip and palate: synthesizing genetic and environmental influences // Nat. rev. genet. – 2011. – V. 12 (3). – P. 167–178.

12. Adeyemo, W.L., Butali, A. Genetics and genomics of nonsyndromic orofacial cleft // Mol. Genet. Genomics Med. – 2017. – P. 3–7.

13. Lam, A.K., David, D.J., Townsend, G.C., Anderson, P.J. Van der Woude syndrome: dentofacial features and implications for clinical practice // Aust. Dent. J. – 2010. – V. 55. – P. 51–58.

14. Schutte, B.C., Saal, H.M., Goudy,S., Leslie, E.J. IRF6-Related Disorders // http://www.genereviews.org/ 2021.

15. Faundes, V., Goh, S., Akilapa, R., Bezuidenhout H., Bjornsson, H.T., Bradley, L., Brady, A.F., Brischoux-Boucher, E., Brunner, H., Bulk, S., Canham, N., Cody, D., e. a. Clinical delineation, sex differences, and genotype-phenotype correlation in pathogenic *KDM6A* variants causing X-linked Kabuki syndrome type 2 // Genet. Med. – 2021. – V. 23. – P. 1202–1210.

16. Meshcheryakova, T.I., Zinchenko, R.A., Vasilyeva, T.A., Marakhonov, A.V., Zhylina, S.S., Petrova, N.V., Kozhanova. T.V., Belenikin. M.S., Petrin. A.N., Mutovin. G.R. A Clinical and Molecular analysis of branchio-oculo-facial syndrome patients in Russia revealed new mutations in TFAP2A // Annals of Human Genetics. – 2015. – V. 79(2) – P. 148–152.

17. Джонс, К.Л. Наследственные синдромы по Дэвиду Смиту. Атлас-справочник. Пер. с англ. – М., Практика. – 2011. – С.838–844.

18. Lam Mak, A.S., Leung, K.Y. Prenatal ultrasonography of craniofacial abnormalities // Ultrasonography. – 2019. – V. 38 (1). – P. 13–24.

19. Tonny, G., Grisolia, G., Sepulveda, W. Early prenatal diagnosis of orofacial clefts: evaluation of the retronasal triangle using a new three-dimensional reslicing technique // Fetal Diagn. Ther. – 2013. – V. 34. – P. 31–37.

20. Венчикова, Н.А., Ершова-Павлова, А.А., Новикова, И.В., Лазаревич, А.А., Наумчик, И.В. Двух- и трехмерная сонография аномалий орофациальной области у плодов в первом триместре беременности // Пренат. диагностика. – 2020. – Т. 19 (4). – С. 299–305.

21. Shyu, I.-L., Yang, M.-J., Wan,g H.-I, Wang, P.-H., Chang, C.-M., Juang, Ch.-M., Chen, Y.-J., Horng, H.-Ch., Chen, Ch.-Ch., Tseng, J.-Y., Sung, P.-L., Yen, M.-Sh., Chen, Ch.-Y., Chao, K.-Ch. // Fetal maxillary and mandibular length in normal pregnancies from 11 weeks' to 13(+6) weeks' gestation: a Taiwanese study. – Taiwan. Obstet. Gynecol. – 2014. – V. 53 (1). – P. 53–56.

22. Faure, J.M., Grosjean, F., Mousty, E., Captier, G., Boulot, P., Letouzey, V., Fuchs, F.F. Prenatal ultrasound of cleft palate without cleft lip, the new ultrasound semiology // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2016. – V. 48. – Issue S1. – P. 37–37.

23. De Jong-Pleij, E., Ribbert, L., Manten, G., Tromp, E., Bilardo, C.M. Maxilla-nasion-mandible angle: a new method to assess profile anomalies in pregnancy // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2011. – V. 37 (5). – P. 562–569.

24. Campbell S. Prenatal ultrasound examination of the secondary palate // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2007. – V. 29 (2). – P. 124–127.

25. Kaufman, M.G., Cassady, C.I., Hyman, C.H., Lee, W., Watcha, M.F., Hippard, H.K., Olutoye, O.A., Khechoyan, D.Y., Monson, L.A., Buchanan, E.P. Prenatal identification of Pierre Robin sequence: a review of the literature and look towards the future // Fetal Diagn. Therapy. – 2016. – V. 39 (2).

OROFACIAL CLEFT: EPIDEMIOLOGICAL AND MEDICAL-GENETIC ASPECTS (LITERATURE REVIEW)

Ershova-Pavlova A.A.

State institution «Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child», Minsk, Belarus

Literature data on the prevalence, spectrum, structure, epidemiology, possibilities of prenatal diagnosis, medical and genetic aspects of orofacial cleft are presented.

Keywords: orofacial cleft, population frequency, epidemiology, prenatal diagnosis, medical and genetic counseling.

Поступила 28.10.2022

УДК 616-053.1-07+575.191:[617.52+616.31+616.716]-007.254-053.1

ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА И МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ ПРИ ОРОФАЦИАЛЬНЫХ РАСЩЕЛИНАХ

Ершова-Павлова А.А., Венчикова Н.А., Карпенко Г.А., Хмель Р.Д., Наумчик И.В.

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

Резюме. Представлены результаты анализа случаев орофациальных расщелин, выявленных пре- и постнатально в РНПЦ «Мать и дитя», за период 2019–2022 гг.

Ключевые слова: врожденные пороки развития, орофациальные расщелины, пренатальная диагностика, медико-генетическое консультирование.

Введение. В странах с высоким уровнем здравоохранения врожденные пороки развития (ВПР) занимают основное место среди причин мертворождаемости, детской заболеваемости, инвалидности и смертности. Орофациальные расщелины (ОФР) являются теми ВПР, при которых выраженные анатомические дефекты и функциональные нарушения требуют комплексного лечения и комплексной реабилитации. ОФР проявляются в виде расщелины губы (РГ), расщелины неба (РН), могут сочетаться в различных вариантах, быть одно- и двусторонними, частичными или сквозными. До 80% РГ ассоциированы с РН (РГН), входят в состав многих синдромов генной и хромосомной этиологии или множественных ВПР.

Пренатальная диагностика ОФР осуществляется преимущественно во 2 триместре беременности. Имеются указания на возможность визуализации отдельных лицевых структур у плода в 1 триместре, однако считается, что в эти сроки гестации «сканирование аномалий во 2 триместре остается стандартом анатомической оценки плода». Использование новых ультразвуковых (УЗ) маркеров аномалий орофациальной

области [1–7] дает возможность установить диагноз пороков этой группы у плода в ранние сроки гестации [8, 9], что важно для принятия решения о тактике ведения беременности, планировании дальнейших лечебных и реабилитационных мероприятий новорожденному.

Цель исследования: провести анализ возможностей пренатальной диагностики ОФР, их генетических особенностей и тактики медико-генетического консультирования (МГК).

Материалы и методы исследования. Объектом исследования были плоды с ОФР, выявленными при скрининге беременных в 1 и 2 триместрах, и новорожденные при обращении к генетику по поводу ОФР. Пренатальный УЗ скрининг беременных осуществляли в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь «О совершенствовании организации проведения пренатальных ультразвуковых исследований по выявлению пороков развития и хромосомной патологии у плода в Республике Беларусь» (№ 83 от 30.01.2012). УЗ исследования (УЗИ) проводили на УЗ аппаратах Voluson 730 Expert и Voluson E8 (GE Healthcare, Milkiway, USA). УЗИ лицевых структур и неба плода в 1 и 2 триместрах выполнялись трансабдоминально и трансвагинально с применением новых УЗ маркеров аномалий развития первичного и вторичного неба плода в режимах 2D и 3D сонографии в соответствии с разработанными нами протоколами в следующем порядке:

– 1 триместр: в среднесаггитальном срезе оцениваются префронтальная (лобная) дистанция, максилло-фронто-мандибулярный угол, длина максиллярного отростка, нижний лицевой угол (НЛУ), носовая кость, нижняя альвеола (подбородок); в коронарном срезе – ретроназальный треугольник (РНТ), мандибулярная щель, губы; в аксиальном срезе осмотр проводится на уровне орбит, на уровне верхней альвеолы, на уровне нижней альвеолы.

– 2 триместр: в среднесаггитальном срезе оцениваются НЛУ, носовая кость, верхняя альвеола (двойная линия), нижняя альвеола (подбородок); в коронарном срезе – мандибулярная щель, орбиты и метопический шов, верхняя губа, твердое небо; в аксиальном срезе – непрерывность горизонтальной пластины небной кости, признак «знак равенства», осмотр проводится на уровне орбит, на уровне вехней альвеолы, на уровне нижней альвеолы, на уровне заднего края твердого неба, на уровне нижнего края мягкого неба (язычок).

Для уточнения УЗ диагноза проводили цитогенетические и молекулярно-генетические исследования. В случае прерывания беременности осуществляли патоморфологическое исследование плода с целью верификации пренатально установленного диагноза. При медико-генетическом консультировании (МГК) пробандов учитывали данные семейного анамнеза, фенотипические и клинические проявления заболевания, данные лабораторных и инструментальных обследований, рассчитывали риск для потомства.

Результаты исследования и обсуждение. В группу исследования было включено 85 случаев ОФР, выявленных пре- и постнатально.

Срок УЗ пренатального выявления известен для 75 случаев ОФР. В 1 триместре всего было диагностировано 63 (84,0%) случая (средний срок УЗ выявления 12 нед 1 дн), во 2 триместре – 10 (13,3%) случаев (средний срок УЗ выявления 19 нед 2 дн), в 3 триместре – 2 (2,7%) случая (средний срок УЗ выявления 25 нед 6 дн). Средний срок УЗ пренатального выявления всех форм ОФР составил 13 нед 1 дн.

Изолированные формы ОФР составили 32 (42,7%) случая. В 1 триместре было выявлено 24 (75,0%) случая (средний срок УЗ выявления 12 нед), во 2 триместре – 7 (21,9%) случаев (средний срок УЗ выявления 19 нед 6 дн), в 3 триместре – 1 (3,1%) случай (срок УЗ выявления 23 нед 4 дн). Средний срок УЗ пренатального выявления изолированных форм ОФР составил 14 нед 1 дн.

ОФР в составе МВПР были выявлены в 43 (55,8%) случаях: в 1 триместре – 39 (90,7%) случаев (средний срок УЗ выявления 12 нед 1 дн), во 2 триместре – 3 (7,0%) случая (средний срок УЗ выявления 18 нед 1 дн), в 3 триместре – 1 (2,3%) случай (срок УЗ выявления 21 нед 3 дн). Средний срок УЗ пренатального выявления ОФР в составе МВПР – 12 нед 5 дн.

Следовательно, применение при УЗ пренатальном скрининге беременных в 1 и 2 триместрах новых УЗ маркеров аномалий лицевых структур и неба позволило выявить ОФР у плода в 1 триместре в среднем в 84,0% случаяв. Выявлямость изолированных ОФР в ранние сроки беременности в среднем была 75,0%, ОФР в составе МВПР – 90,7% случаев.

Случай из практики. Пациентка С., 29 лет. Беременность вторая, первая завершилась срочными родами здоровой девочки. Проведен комбинированный пренатальный скрининг в 1 триместре беременности, в сроке гестации 12 недель 3 дня. КТР плода 59,3 мм, NT – 6,4 мм. Специализированное орофациальное УЗИ лицевых структур плода:

– при визуализации среднесаггитального среза лица определяется премаксиллярный пролабиум, содержащий кожный и костный компонент размером 4,8х3,6 мм;

– максилло-фронто-мандибулярный угол – 15,2;

– префронтальная дистанция – 4,4 мм;

– длина интактного максиллярного отростка – отсутствует;

– РНТ нарушен, определяется двусторонний дефект первичного неба;

– в среднесаггитальном срезе в области максиллярного отростка определяется гипоэхогенная щель;

– при проведении 3D реконструкции, режим Omniview, в аксиальном срезе определяется двусторонний дефект первичного неба (альвеолярный отросток) и срединный – вторичного неба. Ширина диастаза небной ниши 3,6 мм.

УЗ диагноз: МВПР, двусторонняя РГН, постаксиальная полидактилия. Беременность была прервана. Кариотип плода 46,XX. Патоморфологический диагноз: МВПР, двусторонняя РГН, постаксиальная полидактилия левой кисти, общий артериальный ствол.

Структуру ОФР составили изолированные формы – 41 (48,2%) случай, в т.ч. 8 случаев Аномалада Пьера-Робена, и 44 (51,8%) случая ОФР в составе МВПР, в т.ч. 19 наследственных синдромов – 10 случаев синдрома Патау, 4 случая синдрома Эдвардса, 3 случая синдрома триплоидии, 1 случай синдрома Дауна, 1 случай синдрома CHARGE (мутация c.5471dup в 26 экзоне гена CHD7). Надо отметить, что все перечисленные синдромы были выявлены у плодов при УЗ пренатальном скрининге в 1 триместре.

Спектр ОФР был представлен РГ – 15 (17,6%) случаев (левосторонние – 9/60,0%, правосторонние – 3/20,0%, срединные – 2/13,3%, неуточненной локализации – 1/6,7%); РН – 28 (33,0%) случаев (правосторонние – 5/17,9%, срединные – 2/7,1%, неуточненной локализации – 21/75,0%); РГН – 42 (49,4%) случая (левосторонние – 15/35,7%,

правосторонние – 7/16,7%, срединные – 2/4,8%, двусторонние – 14/33,3%, неуточненной локализации – 4/9,5%).

При ОФР в составе МВПР наиболее частыми сопутствующими пороками были ВПР сердечно-сосудистой системы, ЦНС, опорно-двигательного аппарата.

Пол пробанда был известен в 76 случаях, в 9 случаях пол пробанда был не указан. Пробанды мужского пола составили 44 (57,9%) случая, пробанды женского – 32 (42,1%) случая. По данным литературы, существуют различия в соотношении полов при разных формах ОФР. При РГ/РН соотношение пробандов мужского и женского пола составляет 2:1, при изолированных РН – 1:1,3 [10].

При МГК для установления нозологического диагноза всем пробандам, а при необходимости и членам их семей, назначалось цитогенетическое исследование для установления кариотипа, молекулярно-генетическая диагностика, в т.ч. для выявления методом MLPA микроделеционных синдромов – 21 нозологические формы.

Клинико-генеалогический анализ, проведенный в семьях пробандов, позволил установить 10 семей с ОФР и другими ВПР при повторных беременностях, из них: РГН правосторонняя у плода при 1 и при 2 беременности; РГН левостороннюю при 1 беременности, РГ левостороннюю при 5 беременности, ВПС (тетрада Фалло) при 3 беременности; РГ левосторонняя при 1 беременности, РГН левосторонняя при 2 беременности, РГН левосторонняя при 3 беременности; РН при 4 и при 5 беременности; РН при 5 беременности, синдром гетеротаксии при 4 беременности; РГН двусторонняя при 4 беременности, ВПС (коарктация Ао) при 2 беременности; РН при синдроме Дауна при 3 беременности, синдром триплоидии при 2 беременности; РГН двусторонняя при 5 беременности, ВПР не выясненной нозологии при 4 беременности; РГ левосторонняя при 2 беременности, ВПС (коарктация Ао) при 1 беременности. В 1 случае РГ была у дедушки пробанда по материнской линии.

По результатам клинико-генеалогического анализа, цитогенетического и молекулярно-генетического обследования из 44 пробандов с ОФР в составе МВПР диагностировано 19 наследственных синдромов, нозологический спектр которых приведен ранее. У остальных пробандов данный порок был оценен как спорадический вариант патологии с риском повторения для потомства в 2–6%. По данным Джонса К.Л. [10] при РГ и/или РН риск повторения оценивается в 4–5%, при изолированной РН – в 2–6%. При тяжелых формах ОФР риск повторного рождения детей с таким пороком выше и оценивается в 5,7%, при легких формах – в 2,5%.

Заключение. Как видно из приведенных данных, применение при УЗ пренатальном скрининге беременных в 1 и 2 триместрах новых УЗ маркеров аномалий лицевых структур и неба у плода с использованием разработанных нами протоколов позволило в 1 триместре достичь выявляемости всех форм ОФР в 84,0% случаев, изолированных форм ОФР – в 75,0% случаев, ОФР в составе МВПР – в 90,7% случаев.

При МГК существенной проблемой является установление точного нозологического диагноза, поскольку ОФР представляют собой сложную по клиническому и генетическому составу группу заболеваний, включающую изолированные, синдромальные, моногенные, хромосомные, мультифакториальные и тератогенные формы. Пренатальное выявление, особенно в ранние сроки, дает возможность установить структуру, спектр, тяжесть сопутствующих ВПР у плода. Выявленные аномалии лицевых структур могут свидетельствовать о наличии у плода хромосомных нарушений, синдромов и другой тяжелой патологии, что необходимо учитывать при МГК семей пробандов, при решении вопроса о тактике дальнейшего

ведения беременности, тактике лечения и реабилитации новорожденного, оценке риска повторения порока для потомства. Такой подход в совокупности вносит существенный вклад в снижение показателей младенческой и детской заболеваемости, инвалидности и смертности.

Литература

1. Hoopmann, M., Sonek, J., Esser, T., Bilardo, C.M., Wagner, P., Abele, H., Kagan, K.O. Frontal space distance in facial clefts and retrognathia at 11–13 weeks' gestation // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2016. – V. 48 (2). – P. 171–176.
2. De Jong-Pleij, E., Ribbert, L., Manten, G., Tromp, E., Bilardo, C.M. Maxilla-nasion-mandible angle: a new method to assess profile anomalies in pregnancy // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2011. – V. 37 (5). – P. 562–569.
3. Shyu, I.-L., Yang, M.-J., Wang, H.-I, Wang, P.-H., Chang, C.-M., Juang, Ch.-M., Chen, Y.-J., Horng, H.-Ch., Chen, Ch.-Ch., Tseng, J.-Y., Sung, P.-L., Yen, M.-Sh., Chen, Ch.-Y., Chao, K.-Ch. Fetal maxillary and mandibular length in normal pregnancies from 11 weeks' to 13(+6) weeks' gestation: a Taiwanese study // Taiwan. Obstet. Gynecol. – 2014. – V. 53 (1). – P. 53–56.
4. Kaufman, M.G., Cassady, C.I., Hyman, C.H., Lee, W., Watcha, M.F., Hippard, H.K., Olutoye, O.A., Khechoyan, D.Y., Monson, L.A., Buchanan, E.P. Prenatal identification of Pierre Robin sequence: a review of the literature and look towards the future // Fetal Diagn. Therapy. – 2016. – V. 39 (2).
5. Sepulveda, W., Wong, A.E., Vinals, F., Andreeva, E., Adzehova, N., Martineez-Ten, P. Absent mandibular gap in the retronasal triangle view: a clue to the diagnosis of micrognathia in the first trimester // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2012. – Vol. 39 (2). – P. 152–156.
6. Faure, J.M., Grosjean, F., Mousty, E., Captier, G., Boulot, P., Letouzey, V., Fuchs, F.F. Prenatal ultrasound of cleft palate without cleft lip, the new ultrasound semiology // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2016. – V. 48. – Issue S1. – P. 37–37.
7. Wilhelm, L., Borger, H. The 'equals sign': a novel marker in the diagnosis of fetal isolated cleft palate // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2010. – V. 36 (4). – P. 439–444.
8. Lam, M.A., Yin, L.K. Prenatal ultrasonography of craniofacial abnormalitis // Ultrasonography. – 2019. – V. 38 (1). – P. 13–24.
9. Венчикова Н.А. Новые возможности пренатальной диагностики орофациальных расщелин у плода в первом триместре // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2021. – Т. 11, № 2. – С. 198–206.
10. Джонс, К.Л. Наследственные синдромы по Дэвиду Смиту. Атлас-справочник. Пер. с англ. – М., Практика, 2011. – С.838–844.

PRENATAL DIAGNOSIS AND GENETIC COUNSELING FOR OROFACIAL CLEFTS

Ershova-Pavlova A.A., Venchikova N.A., Karpenko G.A., Khmel R.D., Naumchik I.V.

State institution «Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child», Minsk, Belarus

The results of the analysis of cases of orofacial clefts detected pre- and postnatally in the Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child» for the period 2019–2022 are presented.

Key words: congenital malformations, orofacial clefts, prenatal diagnosis, medical genetic counseling.

Поступила 28.10.2022

УДК 616.831.39.-007:[575.17+614.8.026.1+616-053.31-07](476)

ПОРОКИ РАЗВИТИЯ МОЗОЛИСТОГО ТЕЛА: ПОПУЛЯЦИОННАЯ ЧАСТОТА В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ, ФАКТОРЫ РИСКА, ВОЗМОЖНОСТИ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Зобикова О.Л.

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

Резюме. В статье представлена популяционная частота пороков развития мозолистого тела (МТ) за 2007–2018гг в Республике Беларусь. Проведен анализ данных 184 пробандов с аномалиями развития МТ. Обсуждается влияние внешних факторов на формирование пороков МТ: сахарного диабета 1 типа, токсоплазменной инфекции, алкогольной, никотиновой интоксикации во время беременности. Показано, что полная агенезия МТ чаще является изолированным пороком развития головного мозга, в то время как частичная агенезия, дисгенезия встречаются с сочетанными аномалиями. Преждевременные роды, осложнения у новорожденных в неонатальном периоде чаще представлены у пациентов с системными или множественными пороками.

Ключевые слова: мозолистое тело, популяционная частота, факторы риска, пренатальная диагностика.

Введение. МТ – является самой крупной комиссурой головного мозга, соединяющей филогенетически более молодые участки больших полушарий [1]. Развитие МТ начинается на 8-й неделе жизни эмбриона. В это время часть терминальной пластинки, примыкающая к сосудистой оболочке по средней линии, утолщается и образует зачаток перегородочной области. В образовавшейся пластинке на 9-й неделе развития плода происходит пересечение первых волокон. Их продвижение обеспечивается комиссуральными, клеточно-глиальными направляющими туннелями. На 14–15-й неделе беременности формируются передние отделы МТ, на 18–19-й неделе – задние. К 20 неделе гестации в норме определяются все 4 отдела МТ: колено, тело, валик и клюв. Окончательное формирование МТ (созревание миелина) завершается к 4 годам жизни ребенка.

В общей популяции распространенность пороков развития МТ составляет 1,8:10 000 новорожденных, среди пациентов с неврологическими нарушениями 230–600:10 000[2].

Аномалии МТ могут быть следствием генетических нарушений, результатом воздействия средовых факторов или сочетанием тех и других. Генетические причины многообразны, они включают хромосомные аномалии, моногенные синдромы с аутосомно-доминантным, аутосомно-рецессивным или сцепленным с Х-хромосомой типом наследования. Генетическая гетерогенность, иллюстрируется большим количеством синдромов, включающих пороки развития МТ, тем самым показывает сложность механизмов формирования. Среди средовых факторов представлены данные об алкогольном токсическом воздействии, инфекционных агентах [2].

Пороки МТ могут быть изолированными или ассоциированы со структурными нарушениями ЦНС, других органов и систем. Фенотип у пациентов представлен

широким спектром клинических проявлений от бессимптомного течения до тяжелых неврологических нарушений, приводящих к летальному исходу в неонатальном периоде. Наиболее распространенными признаками являются эпилепсия, нарушения психо-моторного и речевого развития.

Пренатальное ультразвуковое исследование (УЗИ) является золотым стандартом диагностики мальформаций МТ [3]. Корректная оценка МТ возможна с 18–19 недели гестации плода [4].

Агенезия МТ по данным пренатальной нейросонографии (НСГ) может быть установлена по прямым и косвенным признакам. Прямые признаки – это отсутствие визуализации МТ в коронарных и сагиттальных проекциях. Косвенные признаки представлены отсутствием полости прозрачной перегородки, параллельным расположением каплевидных латеральных желудочков больших полушарий, смещением вверх 3 желудочка, отхождением борозд от крыши 3 желудочка на медиальной поверхности полушарий, аномальным видом каллезной артерии [5]. Частичная агенезия МТ, гипоплазия и дисгенезия могут не иметь очевидных ультразвуковых признаков и диагностироваться на поздних сроках беременности или после рождения ребенка. Пренатальная диагностика пороков ЦНС является социально значимой, так как в случаях раннего выявления тяжелого порока возможно проведение превентивных мероприятий по рождению детей с неблагоприятными витальным и неврологическим прогнозом.

Цель исследования: изучить этиологические причины формирования пороков развития МТ, оценить возможности пренатальной диагностики пороков развития МТ, провести анализ исходов беременностей и клинических проявлений у новорожденных, факторов определяющих неблагоприятный прогноз.

Материалы и методы исследования. Первым этапом проведено исследование популяционной частоты пороков развития МТ по данным Белорусского регистра ВПР.

Вторым этапом проведен ретро-/проспективный анализ данных 184 пробандов с установленными аномалиями развития МТ, выявленных по данным пре-/постнатальной НСГ. Наблюдения отобраны по результатам медико-генетического консультирования семей на базе РНПЦ «Мать и дитя» за период 2007–2018 гг. В зависимости от типа порока МТ выделены 3 группы: 1 – пациенты с изолированным пороком МТ (54), 2 – с системным пороком ЦНС (30), 3 – с комплексом МВПР (100). Группу контроля составили 250 новорожденных, родившихся РНПЦ «Мать и дитя» в указанный период. Проведен анализ данных семейного, акушерского анамнезов, результатов пренатальных УЗИ, течения беременности и родов, раннего неонатального периода всех новорожденных.

Плодам, абортированным по медико-генетическим показаниям, проведено патоморфологическое исследование с верификацией порока МТ. Новорожденным выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга на аппарате Phillips Ingenia 1.5 Т.

Статистическая обработка проведена с использованием статистической программы «STATISTICA 10.0». Количественные показатели представлены в виде медианны (Me) и интерквартильного размаха (Q25–Q75). Для сравнения независимых выборок с количественными показателями использован непараметрический показатель Краскела-Уоллиса (H). Качественные показатели в группах сравнивались с использованием критерия χ^2. Статистически значимыми принимали различия при $p<0,05$.

Результаты исследования и обсуждение. Этап 1 популяционное исследование. За 2007–2018 гг. в Республике Беларусь зарегистрировано 1 328 185 новорожденных. Согласно данным Белорусского регистра ВПР, за указанный период было диагностировано 3 986 случаев пороков ЦНС; из них 591 наблюдение с пороками развития МТ. Таким образом, вклад аномалий развития МТ в структуру пороков ЦНС составил 14,83%, популяционная частота – 4,4:10 000 новорожденных.

Этап 2 ретро-/проспективное исследование. В зависимости от наличия/отсутствия сочетанных пороков развития, пробанды распределены в 3 группы: группа 1 – пробанды с изолированным пороком МТ (29,4% случаев), группа 2 – с системным пороком ЦНС (16,3%), группа 3 – пациенты с аномалией МТ в комплексе МВПР (54,3%). Основные характеристики групп представлены в таблице 1.

Соотношение полов женский к мужскому в четырех группах были сопоставимы.

При анализе возраста матерей пробандов с пороком МТ установлено, что женщины группы 2 были старше. Медиана возраста женщин группы 2 составила 31 (27–36), определялось статистически значимое различие с группой контроля (H =9,1; p=0,02). Известно, что одним из факторов, влияющих на возникновение спорадических мутаций в сперматогенезе, является возраст отцов. Однако в нашем исследовании статистически значимых различий по возрасту отцов в группах не установлено (H=5,54; p=0,13), что определяет незначительный вклад спорадических доминантных мутаций среди моногенных причин формирования порока.

В 1 случае с изолированной агенезией МТ у матери установлено тяжелое течение сахарного диабета 1 типа с декомпенсаций в 1 триместре беременности. Данное наблюдение завершилось мертворождением, что показывает важность метаболических нарушений не только в отношении формирование порока, но антенатальной гибели плода. В 6,7% случаев с системным пороком и 8,0% наблюдений с МВПР зарегистрировано злоупотребление алкоголем матерью во время беременности. Хронической никотиновой интоксикацией страдали 10,0% матерей в группе 2, 11.0% – в группе 3. Таким образом, факторами риска развития аномалий МТ для изолированной патологии является декомпенсация сахарного диабета 1 типа в ранние сроки беременности (6–9 недель гестации) ($\chi^2_{гр1\text{-}грК}$=4,64; p<0,05), для системного порока ЦНС или комплекса МВПР – хроническая алкогольная ($\chi^2_{гр2\text{-}грК}$=17,79; p<0,001; $\chi^2_{гр3\text{-}грК}$=20,47; p<0,001) и никотиновая интоксикация ($\chi^2_{гр2\text{-}грК}$=7,75; p<0,01; $\chi^2_{гр3\text{-}грК}$=15,39; p<0,001). У 46,7% женщин группы 2 зарегистрированы ОРИ с повышением температуры более 38°С более 5 суток в течение беременности пробандом ($\chi^2_{гр2\text{-}грК}$=9,99, p<0,01), среди них в 26,7% наблюдений заболевание развивалось в 3 триместре беременности. Также в указанной группе у 60,0% у новорожденных определялись признаки внутриутробного инфицирования ($\chi^2_{гр2\text{-}грК}$=24,76, p<0,001). В группе 3 у 2 детей установлен врожденный токсоплазмоз ($\chi^2_{гр3\text{-}грК}$=5,03, p<0,05). Выявленные нарушения показывают влияние инфекционных факторов на формирование системных и множественных нарушений.

Проведен анализ данных акушерского анамнеза. У 70,0% женщин группы 2 беременность пробандом была 3 или более ($\chi^2_{гр2\text{-}грК}$=29,69; p<0,001), в анамнезе в 40,0% наблюдений регистрировался медицинский аборт ($\chi^2_{гр2\text{-}грК}$=31,80; p<0,001). По количеству самопроизвольно завершившихся беременностей группы были сопоставимы. Однако статистически значимые различия были получены в группе 3 в сравнении с группой контроля по количеству повторных (2 и более) самопроизвольных выкидышей, что составило 9,0% ($\chi^2_{гр3\text{-}грК}$=9,11; p<0,01). Во всех группах определялась статистически

достоверные различия с группой контроля по количеству предыдущих беременностей, завершившихся прерыванием по медико-генетическим показаниям: в 1 группе – 1,9% ($\chi^2_{гр1\text{-}грК}$=4,64; p<0,05), в группе 2 – 3,3% ($\chi^2_{гр2\text{-}грК}$=8,36; p<0,01), в группе 3 – 2,0% ($\chi^2_{гр3\text{-}грК}$=5,03; p<0,05).

Таблица 1 – Характеристика исследуемых групп

Показатель	Группа 1 Изолированный	Группа 2 Системный	Группа 1 Множественный	Группа контроля
Количество наблюдений	54 (29,4%)	30 (16,3%)	100 (54,3%)	250
Соотношение пола (Ж/М)	1:1,5	1:1,4	1,1:1	1:1,2
Возраст матери, Me (Q25–Q75), лет	27 (24–33)	31 (27–36)*	28 (23–31)	27 (24–30)
Возраст отца, Me (Q25–Q75), лет	30 (27–35)	32,5 (29–38)	31 (27–35)	30,7 (27–34)
Внешние факторы				
ХАИ	–	2 (6,7%)*	8 (8,0%)*	–
ХНИ	2 (3,7%)	3 (10,0%)*	11 (11,0%)*	4 (1,6%)
СД 1 тип	1 (1,9%)	–	–	–
Заболевания матери во время беременности:				
ОРИ	17 (31,5%)	14 (46,7%)*	13 (13,0%)	54 (21,6%)
обострение хронических заболеваний	3 (5,6%)	2 (6,7%)	6 (6,0%)	15 (6,0%)
токсоплазмоз	–	–	2 (2,0%)*	–
герпетическая инфекция	–	–	1 (1,0%)	4 (1,6%)
Акушерский анамнез:				
1-я беременность	25 (46,3%)	3(10,0%)	45 (45,0%)	127 (50,8%)
2-я беременность	11 (20,4%)	6 (20,0%)	23 (23,0%)	66 (26,4%)
3-я и более беременность	18 (33,3%)	21(70,0%)*	32 (32,0%)	57 (22,8%)
1-е роды	31 (57,4%)	15 (50,0%)	60 (60,0%)	160 (64,0%)
2-е роды	17 (31,5%)	12 (40,0%)	23 (23.0%)	69 (27,6%)
3-и и более роды	6 (11,1%)	5 (16,6%)	17 (17,0%)*	21 (8,4%)
Отягощенный акушерский анамнез				
– СВ	12 (22,2%)	6 (20,0%)	20 (20,0%)	41 (16,4%)
– из них повторные	1(1,9%)	1 (3,3%)	9 (9,0%)*	5 (2,0%)
– прерывание по ГП	1 (1,9%)	1 (3,3%)	2 (2,0%)	–
Средний срок родоразрешения, Me (Q25–Q75), дни	275 (271–280)	266 (246–274)*	273 (259–280)*	275 (269–280)
Количество преждевременных родов	2 (4,5%)	10 (33,3%)*	14 (15,9%)*	9 (3,6%)

Продолжение таблицы 3

Показатели физического развития при рождении:	44	25	88	250
– масса, Me,(Q25–Q75), кг	3,4 (3,17–3,83)	2,96 (2,36–3,26)*	2,72 (2,16–3,1)*	3,44 (3,16–3,68)
– длина Me,(Q25–Q75), см	53 (51–55)	50 (46–52)*	49 (47–51)*	52 (51–54)
– окружность головы	34 (34–35)	36 (34–37)	33 (31–34)*	35 (34–35)
– Апгар 8 на 1 минуте	43 (97,7%)	13 (52,0%)	58 (65,9%)	240 (96,0%)
– Апгар 8 и > на 5 минуте	44 (100,0%%)	12(48,0%)	60 (68,1%)	241 (96,4%)
Признаки внутриутробного инфицирования плода	1 (2,3%)	15 (60,0%*)	8 (9,0%)	22 (8,8%)
Потребность в ОИТР	1(2,3%)	13(52,0%)*	41 (52,3%)*	11 (4,4%)
Количество дней в ОИРТ	11	17 (8–28)	11 (1–36)	3 (1–11)

Примечание: Ж – женский пол, М – мужской пол, * – статистически значимые различия, ХАИ – хроническая алкогольная интоксикация, ХНИ – хроническая никотиновая интоксикация, СД 1 тип– некомпенсированный сахарный диабет 1 типа, СВ – самопроизвольный выкидыш, ОРИ – острая респираторная инфекция, ГП – генетические показания, ОИРТ – отделение интенсивной терапии и реанимации.

В группах 2 и 3 сроки родоразрешения статистически значимо отличались, были более ранние в сравнении с группой контроля (H =16,29; p<0,001; $Z_{гр2\text{-}грК}$=3,14; $Z_{гр3\text{-}грК}$=2,82). По количеству преждевременных родов в группах 2 и 3 также определялись статистически значимые различия: в группе 2 – 33,3% беременностей завершились в сроках гестации менее 37 недель ($\chi^2_{гр2\text{-}грК}$=46,82; p<0,001), в группе 3 – 15,9% ($\chi^2_{гр3\text{-}грК}$=15,55; p<0,001).

При анализе антропометрических показателей новорожденных в группах 2 и 3 наблюдались признаки пренатальной гипоплазии, установлены статистически значимые различия в сравнении с группой контроля по массе тела при рождении (H =109,9;p<0,001; $Z_{гр2\text{-}грК}$=4,17; $Z_{гр3\text{-}грК}$=9,85), длине тела рождении (H =92,28; p<0,001; $Z_{гр2\text{-}грК}$=4,17; $Z_{гр3\text{-}грК}$=8,68), окружность головы у младенцев была меньше в группе 3 (H =75,24; p<0,001; $Z_{гр3\text{-}грК}$=7,83). Оценку по шкале Апгар 8 и более на 1 минуте жизни имели 97,7% новорожденные группы 1, 52,0% группы 2, 65,7% группы 3 и 96,4% младенцев группы контроля. Статистически значимые отличия наблюдались в группах 2 и 3, где доля новорожденных с баллом 8 по шкале Апгар была ниже ($\chi^2_{гр2\text{-}грК}$=117,97; p<0,001; $\chi^2_{гр3\text{-}грК}$=56,49; p<0,001). После рождения более 50,0% младенцев групп 2 и 3 требовалось лечение в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. Кроме того, в группе 2 60,0% новорожденных имели признаки внутриутробного инфицирования ($\chi^2_{гр2\text{-}грК}$=51,17; p<0,001).

Далее в группах 1–3 оценивались данные пренатальных УЗИ, сроки беременности при установлении пороков развития, исходы беременностей (представлены в таблице 2).

Таблица 2 – Спектр пороков МТ, данные пренатальных УЗИ и исходов беременностей и родов в группах исследования

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Число наблюдений	54	30	100
Тип порока МТ			
полная агенезия	50 (92,6%)*	6 (20,0%)	39 (39,0%)
частичная агенезия	2 (3,7%)	12 (40,0%)*	49 (49,0%)*
дисгенезия	2 (3,7%)*	12 (40,0%)	12 (12,0%)*
Данные пренатального УЗИ	54	29	93
структурной патологии не установлено	16 (29,6%)	7 (24,1%)	26 (27,9%)
агенезия/дисгенезия МТ/	34 (63,0%)*	12 (41,4%)/	21 (22,6%)
из них до 22 недель гестации	15 (27,7%)	8 (27,6%)	10 (10,8%)
только иные ВПР ЦНС	5 (9,4%)	10 (34,5%)	22 (23,7%)
только ВПР других систем	–	–	24 (25,8%)
Гестационный возраст плода на момент постановки диагноза порока МТ, Me, (Q25–Q75), день	196 (140–230)	154 (140–196)	168 (133–217)
Пренатальная МРТ	8	2	1
совпадение УЗ и МРТ данных	8	–	1
дополнительные данные	–	2	–
Гестационный срок проведения МРТ Me, (Q25–Q75), день	147 (140–175)	32	147
Исходы беременности при пренатально установленной патологии:			
прерывание по генетическим показаниям	9 (16,6%)	5 (16,7%)	11 (11,0%)
мертворожденный	1 (1,9%)	–	1 (1,0%)
живорожденный	44 (81,5%)	25 (83,3%)	88 (88,0%)

Примечание: МТ мозолистое тело, * – статистически значимые различия, УЗИ – ультразвуковое исследование, МРТ – магнитно-резонансная томография, ВПР – врожденные пороки развития, ЦНС – центральная нервная система

Спектр аномалий МТ был представлен полной агенезией, частичной агенезией и дисгенезией МТ. В группе 1 у 92,6% пробандов определялась полная агенезия МТ, в 3,7% частичная агенезия, 3,7% – дисгенезия. В группе 2 полная агенезия МТ отмечена в 20,0% случаев, частичная агенезия и дисгенезия по 40,0% наблюдений. В группе 3 полная агенезия МТ зарегистрирована у 39,0% пациентов, частичная – в 49,0%, дисгенезия – в 12,0%. Установлены статистически значимые различия по количеству наблюдений полной агенезии МТ в группе 1 в сравнении с группами 2 и 3 ($\chi^2_{гр1–2}$=45,73, p<0,001; $\chi^2_{гр1–3}$=41,29, p<0,001). При сравнении количества наблюдений с частичной агенезией МТ в группах 2 и 3 чаще диагностировался данный порок в сравнении с группой 1 ($\chi^2_{гр1–2}$=18,29, p<0,001, $\chi^2_{гр1–3}$=32,48, p<0,001). Дисгенезия МТ чаще регистрировалась во 2 группе, статистически значимые различия получены в сравнении с группами 1 и 3 ($\chi^2_{гр1–2}$ =18,29, p<0,001; $\chi^2_{гр2–3}$ =12,02, p<0,001).

Пренатальные УЗИ были выполнены в 100% наблюдений в группе 1, в группе 2 – в 96,7% (29/30), в группе 3 – в 93,0% (93/100). Аномалии развития МТ, по данным пренатального УЗИ, установлены в 63,0% наблюдений в группе 1, в 41,4% – в группе 2, 22,6% в группе 3 ($\chi^2_{гр1–2}$ =9,99, p<0,01; $\chi^2_{гр1–3}$=23,73, p<0,001). Статистически значимых

различий в сроках пренатального выявления порока МТ среди групп не получено (H=4,26; p<0,001; $Z_{гр1–2}$=1,41; $Z_{гр1–3}$=1,86). В сроки, позволяющие проводить превентивные мероприятия по рождению больного потомства (до 22 недель гестации), диагностировано 27,7% случаев пороков развития МТ в группе 1, 26,6% – в группе 2, 10,7% – в группе 3.

Пренатальная МРТ головного мозга плода выполнена в 11 наблюдениях: 8 – с изолированной агенезией МТ, в 2 – с системным пороком ЦНС, 1 – с МВПР. Показано, что в случаях системного поражения головного мозга МРТ имеет высокую диагностическую значимость [6].

Проведен анализ исходов беременности. В группе 1 рождением живого ребенка завершилось 81,5% наблюдений, в группе 2 – 83,3%, в группе 3 – 88,0% случаев. Зарегистрировано 2 случая мертворождения; в группе 1 – 1 наблюдение с агенезией МТ у пробанда от матери, страдающей тяжелой формой сахарного диабета 1 типа, что обусловило тяжелое поражение кровеносных сосудов плаценты, и в группе 3 – плод с МВПР полной агенезией МТ в сочетании с ВПС: гипоплазией правых отделов сердца, стенозом легочной артерии, атрезией трикуспидального клапана. Прерыванием по генетическим показаниям завершились 16,6% беременностей в группе 1, 16,7% – в группе 2, 11,0% – в группе 3.

Заключение. Аномалии развития мозолистого тела являются частой патологией головного мозга и вносят существенный вклад в структуру ВПР ЦНС.

Сахарный диабет 1 типа с метаболической декомпенсацией в 1 триместре беременности является фактором риска формирования агенезии МТ и антенатальной гибели плода. Женщины с хронической алкогольной и никотиновой интоксикацией имеют более высокий риск развития системного порока ЦНС или МВПР с аномалией МТ. Осложненная вирусная инфекция во 2–3 триместре беременности может быть одним из факторов риска формирования системного порока ЦНС, токсоплазмоз во 2 триместре беременности – МВПР.

Полная агенезия МТ чаще является изолированным пороком развития головного мозга, частичная агенезия, дисгенезия – входит в комплекс МВПР.

Полная агенезия МТ имеет более четкие УЗ признаки и в большинстве случаев диагностируется на пренатальном этапе, в то время как частичная агенезия, дисгенезия ввиду системных нарушений остается недооцененной.

Системные пороки развития ЦНС и/или МВПР, включающих аномалии МТ, являются неблагоприятным фактором для невынашивания беременности.

Установление на пренатальном этапе системных или множественных пороков, включающих аномалии МТ, следует считать прогностически неблагоприятным для здоровья новорожденного, которое будет требовать длительного лечения, в том числе в отделениях интенсивной терапии и реанимации.

Литература

1. Paul, L.K., Brown, W.S., Adolphs, R. et al. Agenesis of the corpus callosum: genetic, developmental and functional aspects of connectivity // J. Nat. Rev. Neurosci. – 2007. – Vol.8. – P.287–299.

2. Raybaud, C. The corpus callosum, the other great fore-brain commissures, and the septum pellucidum: anat-omy, development, and malformation // J. Neuroradiology. – 2010. – Vol.52. – P.447–477.

3. Leombroni, M., Khalil, A., Liberati, M., D'Antonio, F. Fetal midline anomalies: Diagnosis and counselling Part 1: Corpus callosum anomalies // Eur. J. Paediatr. Neurol. – 2018. – Vol.22. – №6. – P.951–962.

4. Noguchi, R., Abe, K., Hamada, H., Ogura, T., Obata, M., Miyazono, Y. et al. Outcomes of patients with prenatally diagnosed agenesis of the corpus callosum in conjunction with ventriculomegaly // Arch Gynecol Obstet. – 2014. – Vol.290: 237–242.

5. Козлова, О.И. Ультразвуковая оценка срединных структур головного мозга плода во втором триместре беременности: мозолистое тело // Рос. мед.-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова. – 2015. – №4. . – URL: https://cyberleninka.ru/article/n/ultrazvukovaya-otsenka-sredinn.

6. Зобикова, О.Л., Прибушеня, О.В., Бучель, Ю.Ю., Тарлецкая, О.А., Куренева, О.М. Использование пренатальной магнитно-резонансной томографии в диагностике аномалий развития структур конечного мозга репродуктивное здоровье // Ж. Восточная Европа – 2022. – Т.12. – №1. – С.72–82.

CORPUS CALLOSUM ANOMALY: THE POPULATION FREQUENCY IN REPUBLIC OF BELARUS, RISK FACTORS, PRENATAL DIAGNOSIS

Zobikova O.L.

State institution «Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child», Minsk, Belarus

This report performs the population frequency of the corpus callosum developmental defects between 2007–2018 years in the Republic of Belarus. We analyzed data of 184 probands with corpus callosum developmental anomalies. The effect of the external factors on formation of defects is discussed. There are diabetes mellitus type 1, toxoplasmosis, alcohol and nicotine intoxication during pregnancy. The report shows that complete agenesis of the corpus callosum is more often an isolated defect of the brain development while partial agenesis and dysgenesis combine with other anomalies. Preterm labor, complications in neonatal period occur in patients with systemic or multiple defects more often.

Keywords: corpus callosum, prenatal diagnosis, population frequency, external factors, prenatal diagnosis.

Поступила 28.10.2022

УДК [616-053.1:575.224.22]:616-056.7-07

СЕМЕЙНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ СИНДРОМА НУНАН, ОБУСЛОВЛЕННОЕ РЕДКИМ ПАТОГЕННЫМ ВАРИАНТОМ В ГЕНЕ RIT1

Зобикова О.Л., Субоч К.В., Гусина А.А.

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

Резюме. Синдром Нунан (СН) – одно из частых заболеваний группы Расопатий. Характерными проявлениями синдрома являются черепно-лицевые дизморфии, низкорослость, врожденные пороки сердца (ВПС), крипторхизм. На сегодняшний день известны 15 генов, нарушения в которых приводят к развитию СН. Около половины

представленных случаев обусловлены мутациями в гене PTPN11. Реже выявляются мутации в других генах, однако в небольшом проценте случаев генетическая причина остается неустановленной.

Впервые данные о патогенных вариантах в гене RIT1 как причине формирования СН были опубликованы в 2013 году Aoki Y. с соавторами. Они описали 17 пациентов, у которых были диагностированы 9 типов мутаций в гене RIT1 [1]. В дальнейшем новые опубликованные наблюдения дополняли данные, подтверждающие связь клинических проявлений СН с патогенными вариантами в гене RIT1.

В данной статье представлено наблюдение СН у 6 членов одной семьи с установленной мутацией (c.242A>G; p.Glu81Gly) в гене RIT1. Показаны основные клинические проявления, проведен сравнительный анализ фенотипа с опубликованными наблюдениями.

Ключевые слова: RASопатии, синдром Нунан, ген RIT1, аутосомно-доминантный тип наследования.

Введение. СН (OMIM#163950) – клинически и генетически гетерогенный синдром, характеризующийся лицевыми дисморфиями, множественными врожденными пороками развития, низкорослостью. Большинство типов СН имеют аутосомно-доминантный тип наследования, высокую пенетрантность и вариабельную экспрессивность. Варианты СН типа 2 и 14, связанные с мутациями в генах SPRED2 и LZTR1, имеют аутосомно-рецессивный тип наследования. Частота СН варьирует от 1:1000 до 1:2500 живорожденных детей [2].

СН относится к группе Расопатий. В основе патогенеза Расопатий лежат нарушения Ras/MAPK-сигнального пути (mitogen-activated protein kinase), играющего важную роль в эмбриогенезе и постнатальном онтогенезе. Он регулирует клеточный цикл, обеспечивает рост и дифференцировку клеток посредством каскада взаимодействий и активаций белков. Патологическая регуляция указанного пути приводят к избыточной пролиферации и делению клеток либо преждевременному апоптозу. Наиболее частой причиной, обусловливающей развитие СН, являются мутации в гене PTPN11 (около 50% случаев), к более редким относятся мутации в генах SOS1 (10–15%), RAF1 (5–15%), RIT1 (4–9%), KRAS (<5%), NRAS (<1%), BRAF (<1%), SHOC2 (<1%), SPRED1 (<1%), MEK1 (<1%) и CBL (<1%) (Bhoj EJ, 2017). В последние годы открываются новые гены, ассоциированные с развитием данного синдрома: RRAS, RASA2, LZTR1, SOS2, A2ML1, PPP1CB и другие [3].

Мутации в гене RIT1 ответственны за развитие СН типа 8. Указанный ген картирован в регионе 1q22 и состоит из 6 экзонов [1]. Ген RIT1 кодирует GTP-связывающий *белок RIT1*. Патогенные варианты в гене RIT1 снижают активность *белка RIT1,* тем самым обуславливают чрезмерную активацию внутриклеточных сигналов. Под воздействием внеклеточных сигналов (факторы роста, гормоны, цитокины) происходит связывание Ras-белков с GTP и повышение их активности**,** затем GTP-связанные Ras-белки активируют MAP-киназы сигнального пути. Это приводит к каскаду молекулярных взаимодействий, способствующих активации различных факторов транскрипции в ядре. Соматические мутации в гене RIT1 описаны у пациентов с онкологической патологией.

Цель исследования. Проанализировать клинические проявления СН типа 8, обусловленного мутацией в гене RIT1 (c.242A>G; p.Glu81Gly) в семейном наблюдении. Провести анализ генотип-фенотип корреляции полученных результатов и представленных в литературе случаев СН с различными патогенными вариантами в гене RIT1.

Материалы и методы исследования. Объект исследования – пациенты, члены 1 семьи с клиническим фенотипом СН. Проведено медико-генетическое консультирование с использованием клинических, инструментальных, цитогенетических, молекулярно-генетических методов и генеалогического анализа. Показатели физического развития оценивались с использованием программ ВОЗ (Anthro и AntroPlus). Цитогенетическое исследование пробанду выполнено на препаратах дифференциально окрашенных хромосом (G-banding). Отцу пробанда проведено высокопроизводительное секвенирование с использованием панели «NEXTflexCoreExome NGS Hybridization Panel», PerkinElmer. Остальным членам семьи с клиническими проявлениями СН проведено секвенирование по Сенгеру патогенного варианта c.242A>G (p.Glu81Gly) в гене RIT1.

Результаты исследования и их обсуждение. Для медико-генетического консультирования обратилась семья в связи с диагностированным у ребенка врожденным пороком сердца: стенозом легочной артерии (СЛА), дефектом межжелудочковой перегородки (ДМЖП). При сборе анамнеза было установлено, что ВПС и/или внешнюю схожесть пробандом имеют 6 членов семьи. Родословная семьи представлена на рисунке.

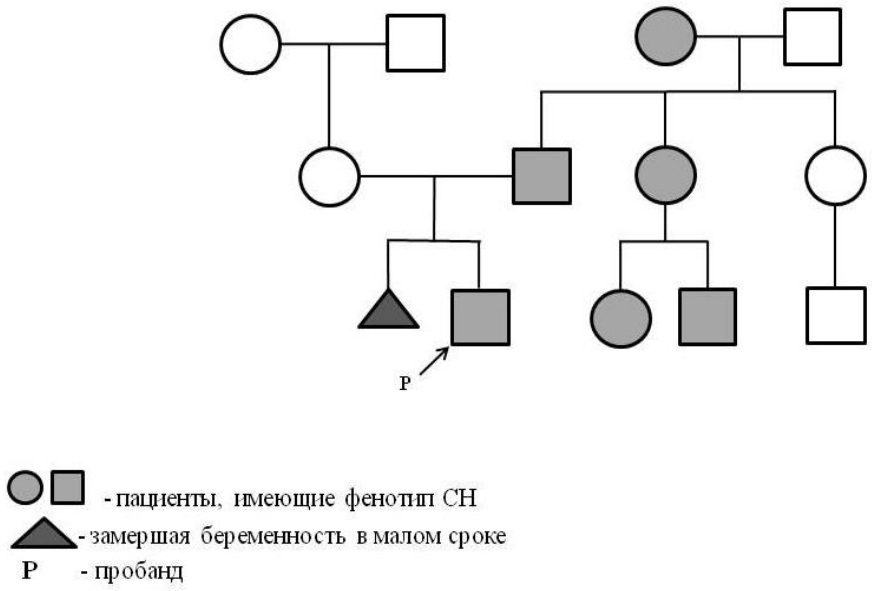


Рисунок – Родословная семьи с СН типа 8

Пациент 1 (пробанд). Из анамнеза известно, что пробанд – ребенок от 2 беременности (ЭКО), первая завершилась самопроизвольным выкидышем в сроке 6–8 недель. Беременность пробандом протекала на фоне многоводия в 3 триместре беременности и завершилась родами в сроке 245 дней (35 недель). Масса ребенка при рождении 3275,0 г длина тела 47,0 см. В раннем неонатальном периоде отмечалась патологическая потеря веса. По результатам Эхо-КГ на 3 сутки жизни выставлен порок сердца: СЛА, ДМЖП. На 1–2 году жизни мальчик развивался с легкой задержкой моторного развития: сидит с 9 месяцев, ходит с 1 года 3 месяцев. При медико-генетическом консультировании в возрасте ребенка 1 года 11 месяцев определялись множественные лицевые дисморфии: антимонголоидный разрез глазных щелей, легкий птоз правого века, широкая, плоская переносица, диспластичные, крупные ушные

раковины. Рост – 80 см (0,5 рс), масса 11 кг (19,2 рс). У мальчика отмечалась патология опорно-двигательного аппарата: широкая грудная клетка с выступающей грудиной, развернутой апертурой. Структурной патологии других органов и систем не диагностировано.

Пациент 2 (отец пробанда). Согласно данным анамнеза, отец ребенка родился преждевременно в сроке 35–36 недель гестации с массой тела при рождении 3450,0 г. При рождении установлен двусторонний крипторхизм, по поводу которого проведено оперативное лечение на первом году жизни. В раннем детском возрасте развивался с задержкой моторного развития. В возрасте 18 лет выполнена ЭхоКГ, диагностирован ВПС: СЛА. При осмотре в возрасте 37 лет определяются: нормальный интеллект, рост – 176 см, схожие с сыном лицевые дисморфии, «бочкообразная» деформация грудной клетки.

Пациент 3 (бабушка пробанда). На момент осмотра возраст женщины – 54 года, интеллект – норма, рост составлял 146 см. Отмечались лицевые дисморфии, короткая, широкая шея, гипертрофия миокарда левого желудочка (в 37 лет выставлен диагноз: артериальная гипертензия), бочкообразная грудная клетка и гиперпигментированные пятна размерами от 5 мм до 1.5 см в диаметре на кожных покровах грудной клетки и конечностей.

Пациент 4 (тетя пробанда). Психо-речевое развитие в детском возрасте соответствовало возрастной норме, низкорослость отмечена с младшего школьного возраста. В 25 лет во время беременности впервые выполнено ЭхоКГ, диагностирован ВПС: дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) диаметром 2 мм. В настоящее время пациентке 32 года, интеллект сохранен, рост – 152 см; определяются лицевые дисморфии: широкий, высокий лоб, двухсторонний птоз, гипертелоризм, антимонголоидный разрез глаз, глубокие носогубные складки; деформация грудной клетки.

Пациент 5 (двоюродный сибс 1 пробанда). Мальчик от 1 беременности, протекавшей на фоне умеренного многоводия с 34 недели гестации. Роды произошли в сроке 37–38 недель, без указаний на осложнения. Показатели физического развития при рождении: масса тела 3800,0 г, длина тела 50 см. С рождения диагностирован левосторонний крипторхизм (прооперирован в 9 месяцев). На 1 году жизни проведена ЭхоГК – установлен СЛА, который не требовал хирургической коррекции. На первом году жизни отмечалась задержка моторного развития: переворачиваться, сидеть, стоять у опоры стал на 2 месяца позже возрастной нормы. При осмотре в возрасте 7 лет определялись лицевые дисморфии: антимонголоидный разрез глазных щелей, широкая, плоская переносица, диспластичные, крупные ушные раковины; патология опорно-двигательного аппарата: короткая шея, широкая грудная клетка, сосковый гипертелоризм. Рост составлял 110 см (1,3 рс), масса – 20 кг (15,6 рс).

Пациент 6 (двоюродный сибс 2 пробанда). Девочка от 2 беременности, осложненной многоводием с 30 недели гестации. Ребенок родился преждевременно в сроке 35–36 недель гестации с массой 3200,0 г, длиной – 47 см. В раннем неонатальном периоде отмечена патологическая потеря массы, установлен ВПС: СЛА (проведена баллонная дилатация в 7 месяцев). Психо-речевое, моторное и физическое развитие в раннем детском возрасте соответствовало возрастной норме. При осмотре ребенка в возрасте 3 лет рост – 92 см (9,8 рс), масса – 13 кг (20,8 рс); отмечались лицевые дисморфии: антимонголоидный разрез глазных щелей, птоз правого верхнего века, широкая переносица.

Клинические данные каждого члена семьи представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Фенотипические характеристики пациентов с СН

Показатели	Пробанд	Отец	Бабушка	Тетя	Двоюродный сибс 1	Двоюродный сибс 2
Пол	М	М	Ж	Ж	М	Ж
Возраст, лет	1г11мес	37	54	32	7	3
ПРР/ Интеллект	норма	норма	норма	норма	норма	норма
Рост, см/ рс*	80/0,5	176	146	152	110/1,3	92/9,8
Лицевые дисморфии	Широкий, высокий лоб, птоз правого века, гипертелоризм, АМРГ	Относительная макроцефалия, широкий, высокий лоб, птоз левого века, гипертелоризм, АМРГ, глубокие носогубные складки	Широкий, высокий лоб двусторонний птоз век, гипертелоризм, АМРГ, глубокие носогубные складки	Широкий, высокий лоб, двусторонний птоз, гипертелоризм, АМРГ, глубокие носогубные складки	Относительная макроцефалия, широкий, высокий лоб, гипертелоризм, АМРГ	Широкий, высокий лоб, птоз правого века, гипертелоризм, АМРГ
ВПС	СЛА	СЛА	Гипертрофия миокарда ЛЖ	ДМПП	СЛА	СЛА
Патология ОДА	Короткая шея, деформация грудной клетки	Короткая шея, деформация грудной клетки	Короткая шея, деформация грудной клетки	Деформация грудной клетки с выступающей грудиной	Короткая шея, деформация грудной клетки	Выступающая грудина
Эктодермальные проявления	Гиперпигментация кожи	Гиперпигментация кожи	Гиперпигментация кожи, пятна	Гиперпигментация кожи	Гиперпигментация кожи	–
Другое	Пренатально многоводие, преждевременные роды	Крипторхизм	–	–	Пренатально многоводие, крипторхизм	Пренатально многоводие, преждевременные роды

Примечания: ЛД – лицевые дисморфии, СЛА – стеноз легочной артерии, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ОДА – опорно-двигательный аппарат, рс – перцентили, АМРГ – антимонголоидный разрез глазных щелей, * – рассчитывались только для детей

По результатам медико-генетического консультирования наиболее вероятным клиническим диагнозом рассматривался СН. С учетом ВПС и наличия задержки моторного развития у пробанда, первым этапом выполнено цитогенетическое исследование, получен нормальный мужской кариотип (46, ХУ). Вторым этапом проведено секвенирование 4, 7, 8, 12, 13 экзонов и фланкирующих интронных последовательностей гена PTPN11 как наиболее частая причина СН. Патогенных вариантов диагностировано не было. В дальнейшем по результатам высокопроизводительного секвенирования установлен патогенный вариант c.242A>G (p.Glu81Gly) в гене RIT1. Остальным членам семьи с клиническими проявлениями СН проведено секвенирование по Сенгеру указанной мутации, во всех случаях она была обнаружена.

Проведен анализ опубликованных данных о фенотипе пациентов, имеющих ту же нуклеотидную замену, что и наши пациенты. Aoki Y. в 2013 году использовал высокопроизводительное секвенирование в 180 наблюдениях с СН/схожим фенотипом, у которых не были выявлены дефекты в ранее известных генах (PTPN11, KRAS, HRAS, SOS1; экзоны 6, 11–16 в гене BRAF; экзоны 7, 14, 17 в гене RAF1; экзоны 2 и 3 в генах MAP2K1 and MAP2K2; экзон 1 в гене SHOC2). В 9% (17/180) случаев выявлено 9 различных вариантов нуклеотидной замены в гене RIT1, в том числе случай с нуклеотидной заменой c.242A>G. Пациентом являлся мальчик 12 лет, со СЛА и ДМПП, имеющий нормальный рост и интеллектуальное развитие, крипторхизм в анамнезе. В возрасте 5 лет у пациента развился острый лимфобластный лейкоз [1]. В 2017 году Ramond F. представил данные пациента с мутацией c.242A>G в гене RIT1, у которого отмечались неоднократные синкопальные состояния, одно из которых окончилось внезапной смертью в возрасте 14 лет. У пациента отмечался типичный для СН лицевой фенотип, нормальный рост и интеллектуальное развитие. В возрасте 3 лет было выявлено истончение межжелудочковой перегородки и легкая аортальная недостаточность. После 5-летнего возраста стали отмечаться синкопальные состояния. При обследовании не было отмечено значимых изменений, приводящих к данным состояниям. В возрасте 14 лет очередной эпизод закончился внезапной смертью. При аутопсии обнаружена при жизни не диагностированная атрезия левой коронарной артерии [4].

Проведен анализ клинических проявлений у пациентов СН типа 8 с различными патогенными нуклеотидными вариантами гена RIT1, представленных в литературе. В таблице 2 отражены клинические признаки пациентов представленной семьи, а также ранее описанных случаев. В публикации Aoki Y (2013) все пациенты с установленными мутациями в гене RIT1 имели отличительные фенотипические признаки СН: черепно-лицевые дисморфии (87,5%), ВПС (94,0%), скелетные деформации (66,7%). У 9 из 17 описанных пациентов отмечались осложнения в пренатальном периоде в виде многоводия или гигромы шеи. В одном из приведенных случаев у ребенка развился выраженный отек легких на фоне ГКМ и гепатомегалии, что привело к летальному исходу в возрасте 53 дней. У 7 пациентов в анамнезе был отмечен крупный вес при рождении, вероятно, в результате отечного синдрома. Из 16 детей был диагностирован ВПС (94,0%): в большинстве случаев наблюдалась гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМ) – 71,0%, СЛА – 65,0%, ДМПП – 29,0%. Оценка интеллектуального развития была проведена у 65,0% пациентов, из них у 36,3% было отмечено легкое снижение когнитивных функций. Был сделан вывод, что частота встречаемости СЛА и легкие нарушения когнитивной функции была близка к общей частоте при СН, обусловленном классическими вариантами мутаций. Однако частота ГКМ значительно превышала таковую среди общего числа обследованных пациентов. Низкорослость не была частым проявлением и была отмечена в 21,4% случаев. Таким образом, авторы пришли к выводу, что данный вариант СН обусловливает высокую частоту ВПС, среди которых, наравне со стенозом ЛА, значительную часть составляет ГКМ, что не является характерным признаком для классического варианта СН. Также была отмечена меньшая частота низкорослости и интеллектуальной недостаточности. Учитывая некоторые отличительные особенности проявления данного типа СН, высказывалась необходимость в его дальнейшем изучении [1].

Таблица 2 – Сравнительная характеристика клинических проявлений СН типа 8

Показатель	Aoki et al. (2013)	Bertola et al. (2014)	Gos et al. (2014)	Kouz et al. (2016)	Ramond F. (2017)	Собственное наблюдение	Сумма
Число пациентов	17	6	4	33	1	6	N=67
Возраст установления диагноза	0–15 лет	2–28 лет	5,5–17, 5 лет	2 мес – 38 лет	3	1 г 11 мес – 54 года	0–54 года
Пол (Ж/М)	9М/8Ж	4М/2Ж	0М/4Ж	11М/22Ж	М	3М/3Ж	28М/39Ж
Пренатальный период	9/16	2/4	2/2	15/28	нд	3/3*	31/53 (58,4%)
– многоводие	4/16	1/4	0/2	9/28		3/3*	17/53 (32,1%)
– NT/гигрома шеи	3/16	1/4	2/2	9/28			15/50 (30,0%)
Лицевые дисморфии	14/16	6/6	2/2	33/33	+	6/6 (100%)	62/64 (96,9%)
Относительная макроцефалия	7/13	4/6	нд	нд	нд	2/6 (33,3%)	13/25 (52,0%)
Птоз	10/16	nd	1/4	22/33	+	4/6 (66,7%)	38/59 (64,4%)
Низкорослость	3 /14	4/6	1/4	10/32	+	3/6 (50%)	22/57 (38,6%)
Короткая шея	10/15	6/6	4/4	16/33	+	4/6 (66,7%)	43/65 (66,2%)
Деформация грудной клетки	2/13	3/6	3/4	14/33	+	4/6 (66,7%)	25/65 (38,4%)
ВПС	16/17	6/6	4/4	32/33	+	6/6 (100%)	65/67 (97,0%)
– ГКМ	12/17	2/6	2/4	14/33	–	1/6 (16,7%)	31/66 (47,0%)
– СЛА	11/17	5/6	4/4	26/33	–	4/6 (66,7%)	50/66 (75,8%)
– ДМПП/ДМЖП	7/16	2/6	3/4	12/33	–	1/6 (16,7%)	25/55 (45,5%)
Кожные проявления (гиперпигментации, кудрявые волосы)	5/15	4/5	1/5	5/33	–	5/6 (83,3%)	20/64 (31,3%)
Крипторхизм (среди лиц мужского пола)	7/7	3/4	–	6/11	нд	2/3 (66,7%)	18/25 (72,0%)
ЗПРР/НИ	1/11	0/5	2/4	6/22	–	0/6	9/48 (12,5%)
Другие находки – неоплазия	1/17 (ОЛЛ)	1/6	0/4	4/33	–	0/6	6/66 (9%)

Примечание: * – полные пренатальные данные доступны только для 3 пациентов, ж – женский пол; м – мужской пол, ГКМ – гипертрофическая кардиомиопатия, СЛА – стеноз легочной артерии, ДМПП, ДМЖП дефект межпредсердной/межжелудочковой перегородки, ЗПРР – задержка психо-речевого развития, НИ нарушение интеллекта, ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз.

В 2014 году Bertola с соавторами представили данные 6 пациентов с СН типа 8. Было отмечено, что при рождении крупный вес (более 4 кг; >95 р.с.) определялся в 67,0% случаев. Сохранный интеллект и черепно-лицевые дисморфии имели 100,0% пробандов, относительная макроцефалия установлена в 66,7% наблюдений, особенности кожи и придатков (гиперпигментация, курчавые волосы) – в 80,0%, низкорослость – в 66,7% обследованных, деформации грудной клетки у 50,0% пациентов. Также была определена высокая частота ВПС: каждый пациент группы имел сердечный дефект: в 83,3% – СЛА, в – 33,3% гипертрофия левого желудочка, в 33,3% – септальные дефекты. У 1 пациента развилась гигантоклеточная опухоль челюсти с агрессивным течением [5].

Gos M. в 2014 году описал 4 пациента с СН, у которых были установлены 3 варианта нуклеотидной замены в гене RIT1. У 2 плодов в пренатальном анамнезе отмечалось увеличения шейной складки. При рождении 2 детей имели вес более 95 рс. Во всех случаях отмечались черепно-лицевые дисморфии (100,0%), скелетные аномалии (100,0%), короткая шея (100,0%), деформации грудной клетки – в 75,0% случаев, гиперпигментация кожи – у 1 пациента. Структурные пороки сердца были представлены в 100,0% наблюдений: стеноз ЛА (100,0%), ГКМ (50,0%), септальные дефекты (75,0%). Только у одного пациента зафиксирована низкорослость (25,0%). У всех пациентов наблюдались легкие когнитивные нарушения: от задержки в развитии речи до сниженной учебной успеваемости [6].

В 2016 году. Kouz K. с соавторами представили большую выборку пациентов с СН типа 8: 33 пробанда из 28 семей с разными вариантами мутаций в гене RIT1. Данные пренатального периода были известны у 29 пациентов, из которых у 15 (54,0%) отмечалось многоводие, увеличение шейной складки. Во всех наблюдениях зафиксированы различные комбинации черепно-лицевых дисморфий, характерных для СН, среди которых: широкий лоб, гипертелоризм, антимонголоидный разрез глаз, птоз, запавшая переносица, низко посаженные уши, короткая шея. В 97,0% случаев диагностированы ВПС: стеноз ЛА (79,0%), ГКМ (42,0%), септальные дефекты (36,0%). В 62,5% указанные ВПС требовали хирургической коррекции. Низкорослость (рост <3 р.с.) отмечена в 31% случаев, еще 15,0% пациентов имели рост менее 10 рс. Интеллектуальные или поведенческие нарушения определялись у 27,0% детей старше 5 лет. Крипторхизм определялся у 55,0% пробандов мужского пола. Особенности кожи и придатков (кудрявые волосы, гемангиомы) были выявлены в 39,0% случаев, короткая шея – в 48,0%, деформации грудной клетки – в 42,0%. В данном исследовании у 4 пациентов был зарегистрированы неопластические процессы (гигантоклеточная опухоль челюсти, ОЛЛ, нейроэндокринная опухоль и липома) [7].

В наших наблюдениях лицевые дисморфии, характерные для синдрома Нунан, имеют все представленные пациенты (6/6), относительная макроцефалия установлена у 2 пробандов (33,3%), птоз наблюдался в 66,7% (4/6) случаев. Задержки психо-речевого развития, интеллектуального дефицита – не зарегистрировано. Кардиологические нарушения установлены у всех членов семьи. Обнако у бабушки пробанда диагностирована гипертрофия миокарда левого желудочка, которая может быть связана с длительно текущей артериальной гипертензией. Среди структурных ВПС преобладал стеноз легочной артерии, он отмечен у 4 пациентов (66,7%), септальный дефект определялся у 1 пациента (16,7%). Задержка роста/низкорослость отмечалась у 4 из 6 членов семьи, что составило 66,7%. Короткая шея и деформации грудной клетки отмечались у 5 пациентов (83,37%). Крипторхизм имели двое из трех лиц мужского

пола (66,7%). Гиперпигментация кожных покровов отмечена в 83,3% (5/6). Полные пренатальные данные получены по 3 случаям и в 100% наблюдалось многоводие в 3 триместре беременности. Патологическая потеря массы в раннем неонатальном периоде определялась у 2 новорожденных, что вероятно обусловлено лимфатической недостаточностью.

При сравнении обобщённых данных представленных выше литературных источников с пациентами анализируемой семьи, показано, что наиболее частыми проявлениями СН, обусловленного мутациями в гене RIT1, являются лицевые дисморфии и ВПС. Частота данных признаков составляет 96,9% и 97,0% соответственно. В структуре ВПС, в литературных источниках, преобладает стеноз легочной артерии 75,8%. Низкорослость определяется только в 38,6% случаев. Задержка психо-речевого развития или интеллектуальная недостаточность при СН типа 8 представлена в 12,5% наблюдений. У 6 пациентов (9%) описываются онкологические заболевания.

Заключение. Молекулярно-генетическое исследование позволило установить причину заболевания у пробанда и членов его семьи, а также оценить риск повторного рождения ребенка с СН в данной семье. С учетом типа мутации риск повторения оценен как высокий 50%. Проведя анализ клинических проявлений у пациентов с мутацией в c.242A>G (p.Glu81Gly) в гене RIT1, необходимо отметить, что данный вариант приводит к мягкому фенотипу СН. Пациенты имеют нормальное интеллектуальное развитие. Реже, чем при других типах синдрома, встречается низкорослость. Однако необходимо сохранять настороженность в отношении ВПС, так как данная патология является характерной и требует тщательного наблюдения кардиологов для оценки гемодинамических нарушений, нарушений ритма. Отмечено, что во время беременности плодом с СН многоводие является одним из клинических симптомом и часто осложняет беременность. В таких случаях не требуется проведения антибактериальной терапии и рекомендовано наблюдение с учетом возможности преждевременных родов.

Литература

1. Gain-of-Function Mutations in RIT1 Cause Noonan Syndrome, a RAS/MAPK Pathway Syndrome / Y. Aoki [et al] // Am. Society of Human Genetics. – 2013. – №93. – P. 173–180.

2. Noonan syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines / A.A. Romano [et al] // Pediatrics. – 2010. – P.746–759.

3. Providing more evidence on LZTR1 variants in Noonan syndrome patients / J. Chinton [et al] // Am. J. Med. Genet. – 2019. – P.1–6.

4. Expanding the cardiac spectrum of Noonan syndrome with RIT1 variant: Left main coronary artery atresia causing sudden death / F. Ramond [et al] // Eur. J. Med. Genet. – 2017. – P.299–302.

5. Further evidence of the importance of RIT1 in Noonan syndrome / D.R. Bertola [et al] // Am. J. Med. Genet. A. – 2014 – Vol.164 A. – №11. – P.2952–2957.

6. Contribution of RIT1 mutations to the pathogenesis of Noonan syndrome: four new cases and further evidence of heterogeneity / Gos M. [et al] // Am. J. Med. Genet. – 2014. –Vol.164A. – №9. – P.2310–2316.

7. Genotype and phenotype in patients with Noonan syndrome and a RIT1 mutation / Kouz K. [et al] // Genet. Med. – 2016. – P.1226–1234.

FAMILIAL CASE OF NOONAN SYNDROME CAUSED BY RARE PATHOGENIC VARIANT IN RIT1 GENE

Zobikova O.L., Suboch K.V., Gusina A.A.

State institution «Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child», Minsk, Belarus

Noonan syndrome (NS) is one of the most common disorder of RASopathies. It is characterized by craniofacial dysmorphism, growth retardation, congenital heart defects (CHD), cryptorchidism. Currently there are 15 genes known. Mutations in these genes cause NS development. About half of the reported cases are caused by mutations in PTPN11 gene. Mutations in other genes appear less frequently. However, in a small number of cases genetic reasons remain unknown. The first reports about pathogenic variants in RIT1 as the reason of NS were published in 2013 by Aoki Y. et al. They described 17 patients with 9 detected variants of mutations in RIT1 (Aoki Y, 2013). Further publications completed the information confirming a connection between clinical manifestation of NS and pathogenic variants in RIT1. In this paper we report the new case of NS in 6 family members with identified mutation (c.242A>G; p.Glu81Gly) in RIT1. Here we provide an overview of clinical manifestations and comparative analysis of the phenotype and patients described in literature.

Key words: RASopathies, Noonan syndrome, RIT1, autosomal dominant inheritance.

Поступила 17.10.2022

УДК 618.346-008.811.4:618.33-053.1-056.7

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ И ВРОЖДЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЛОДА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ, ОСЛОЖНЕННОЙ МАЛОВОДИЕМ

Карбанович В.О[1]. Прибушеня О.В.[1,2]

[1] Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», [2] Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Маловодие, или олигогидрамнион (ОГ), – это осложнение беременности, которое характеризуется патологическим уменьшением количества околоплодных вод (ОВ) и ассоциируется с неблагоприятными перинатальными исходами.

Выделяют несколько основных причин развития маловодия: врожденные пороки развития (ВПР) плода, внутриутробное инфицирование (ВУИ), хроническая гипоксия плода и ряд других.

В основе диагностики ОГ лежит применение неинвазивных ультразвуковых (УЗ) методик, а именно оценка четырехквадрантного индекса амниотической жидкости

(ИАЖ) и самого глубокого кармана околоплодных вод (СКОВ). Критерием маловодия служит ИАЖ≤5 см (≤5%) и СКОВ≤2 см [1].

В статье представлены обобщенные данные доступных литературных источников о современных подходах к диагностике и ведению пациентов с маловодием, а также результаты собственного исследования. Нами выполнен ретроспективный анализ структуры врожденной и наследственной патологии плода у 57 пациенток, беременность которых осложнилась маловодием. Проведен анализ значений ассоциированного с беременностью протеина А плазмы (PAPP-A). PAPP-A является неспецифическим маркером неудовлетворительной имплантации в сроке 11–12 недель. Среднее значение PAPP-A в нашей группе составило 0,786 MoM, менее 0,5 MoM установлен у 15,8±4,83% (9/57) женщин. В структуре наследственной и врожденной патологии у плода наиболее часто встречались МВПР – в 26,3% случаев и обструктивные нарушения мочевыводящих путей – в 17,5%. Наиболее тяжелыми аномалиями развития явились: поликистоз почек – 10,5%, агенезия почек – 8,8%, гетерогенное поражение обеих почек – 8,8%, ВПС – 8,8% и ряд других пороков. Средний срок установления диагноза ОГ по УЗ исследованию (УЗИ) составил 22,1±5,95 недель. В 28,1±5,95% (16/57) случаев диагноз был установлен позднее 22 недель. Средний срок прерывания беременности оказался 19,8±2,15 недель. Средний срок родоразрешения – 37,2±2,06%. Частота преждевременных родов (ПР) составила 25,0±9,68 недель (5/20), превысив популяционный показатель ПР в Республике Беларусь в 7,7 раз.

Ключевые слова: маловодие, олигогидрамнион, амниотическая жидкость, врожденные пороки развития, агенезия почек, поликистоз почек, множественные врожденные пороки развития.

Введение. Маловодие – это акушерское осложнение, которое характеризуется патологическим снижением ОВ. Это состояние встречается у 0,3–5% беременных и выступает фактором риска развития неблагоприятных перинатальных исходов, таких как мекониальная аспирация, дистресс плода, рождение детей с низкой массой тела, пребывание новорожденных в отделении интенсивной терапии и реанимации и ряда других [1, 2].

Принято выделять 2 клинические формы маловодия: изолированное и маловодие в сочетании с основным заболеванием матери (осложнением настоящей беременности) и/или плода [1, 3]. Возможны различные ассоциации патологических состояний и ОГ: плодовые – ВПР, задержка развития плода (ЗРП), ВУИ, гипоксия плода; материнские – артериальная гипертензия, преэклампсия, метаболический синдром, системные заболевания соединительной ткани и другие.

Установление диагноза маловодие является показанием для динамического мониторинга за состоянием здоровья матери и фетоплацентарного комплекса, оказания медицинской помощи и определения сроков и методов родоразрешения.

По данным литературы, при незначительном и умеренном маловодии частота осложнений беременности и родов существенно не отличается от таковой у беременных с нормальным ИАЖ [3].

Актуальными проблемами являются разработка эффективных методов лечения маловодия и выбор оптимального срока и метода родоразрешения.

Цель исследования: изучить современные подходы к диагностике, лечению и ведению пациентов с маловодием; установить структуру наследственной и врожденной патологии у плода при беременности, осложненной маловодием.

Материалы и методы исследования. Обзор литературы выполнялся в поисковых системах PubMed, eLibrary с использованием ключевых слов «маловодие», «олигогидрамнион», «амниотическая жидкость», «врожденные пороки развития», «агенезия почек», «поликистоз почек», «множественные врожденные пороки развития».

Информация получена из генетических карт обследованных пациенток.

Ультразвуковое исследование плода проводилось на аппарате Voluson E8 с использованием с трансабдоминального конвексного датчика 5 МГЦ.

В случае прерывания беременности плоды подвергались морфологическим исследованиям. При определении возраста плода учитывали срок гестации. Срезы парафиновых блоков окрашивали гематоксилин-эозином.

Результаты исследования и их обсуждение. В наше исследование были включены беременные, вставшие на учет в женские консультации в 1-м триместре в период 2016–2021 гг., с диагностированным маловодием. В группу вошли 57 женщин. Средний возраст пациенток составил 29,6±6,18 лет.

Для исключения влияния экстрагенитальных заболеваний на развитие маловодия проанализирован соматический анамнез: 61,4±6,45% (35/57) женщин были соматически здоровы, у 10,5±4,07% (6/57) беременных диагностированы болезни щитовидной железы, у 8,8±3,75% (5/57) – хронический тонзиллит, 5,3±2,96% (3/57) обследованных имели патологию почек. Женщины указали на неотягощенный гинекологический анамнез в 71,9±5,95% (41/57) случаев.

Число беременностей на 1 женщину составило 2,42. Три и более беременностей в анамнезе имели 36,8±6,39% (21/57) пациенток. Все обследованные были разделены на 2 группы по числу беременностей: первобеременные составили 33,3±6,24% (19/57), повторнобеременные – 66,7±6,24% ($p<0,05$). В группе повторнобеременных 92,1±4,37% (35/38) женщин были рожавшими. Отягощенный акушерский анамнез имели 26,3±5,83% (15/57) пациенток.

У обследованных женщин были отмечены следующие осложнения беременности: угроза прерывания – в 29,8±6,06% (17/57) случаев, острые респираторные инфекции – в 14,0±4,60% (8/57), вульвовагинит – в 5,3±2,96% (3/57), хорионамнионит – в 1,8±1,74% (1/57).

Нами проведен анализ значений ассоциированного с беременностью протеина А плазмы (PAPP-A): среднее значение PAPP-A составило 0,786 МоМ, менее 0,5 МоМ установлен у 15,8±4,83% (9/57) женщин. PAPP-A является неспецифическим маркером неудовлетворительной имплантации в сроке 11–12 недель. Показатель PAPP-A снижается в 3 раза у пациенток с высоким риском по синдрому Дауна. Группу высокого риска по синдрому Дауна составили 14,0±4,60% (8/57) обследованных.

Средний срок установления диагноза «маловодие» по УЗИ составил 22,1±5,95% недель. В 28,1±5,95% (16/57) случаев диагноз был установлен позднее 22 недель. Прервано 63,16±6,39% (36/57) беременностей по медико-генетическим показаниям. Основными показаниями к прерыванию явились МВПР – в 25,0±7,22% (9/36) случаев, агенезия почек – 22,2±6,93% (8/36), а также обструктивные нарушения мочевыводящих путей – 16,7±6,21% (6/36). Средний срок прерывания беременности оказался 19,8±2,15 недель. Средний срок родоразрешения – 37,2±2,06 недель. Частота ПР составила 25,0±9,68% (5/20). Таким образом, частота ПР в группе пациенток с ОГ оказалась в 7,7 раз выше, чем популяционная частота ПР в Республике Беларусь в 2021 г. ($p<0,05$). Частота оперативного родоразрешения составила 40,0±10,95% (8/20).

На рисунке 1 представлена структура наследственной и врожденной патологии у плода, выявленной пренатально у пациенток с маловодием. Наиболее часто встречались МВПР – в 26,3% случаев и обструктивные нарушения мочевыводящих путей – в 17,5%.

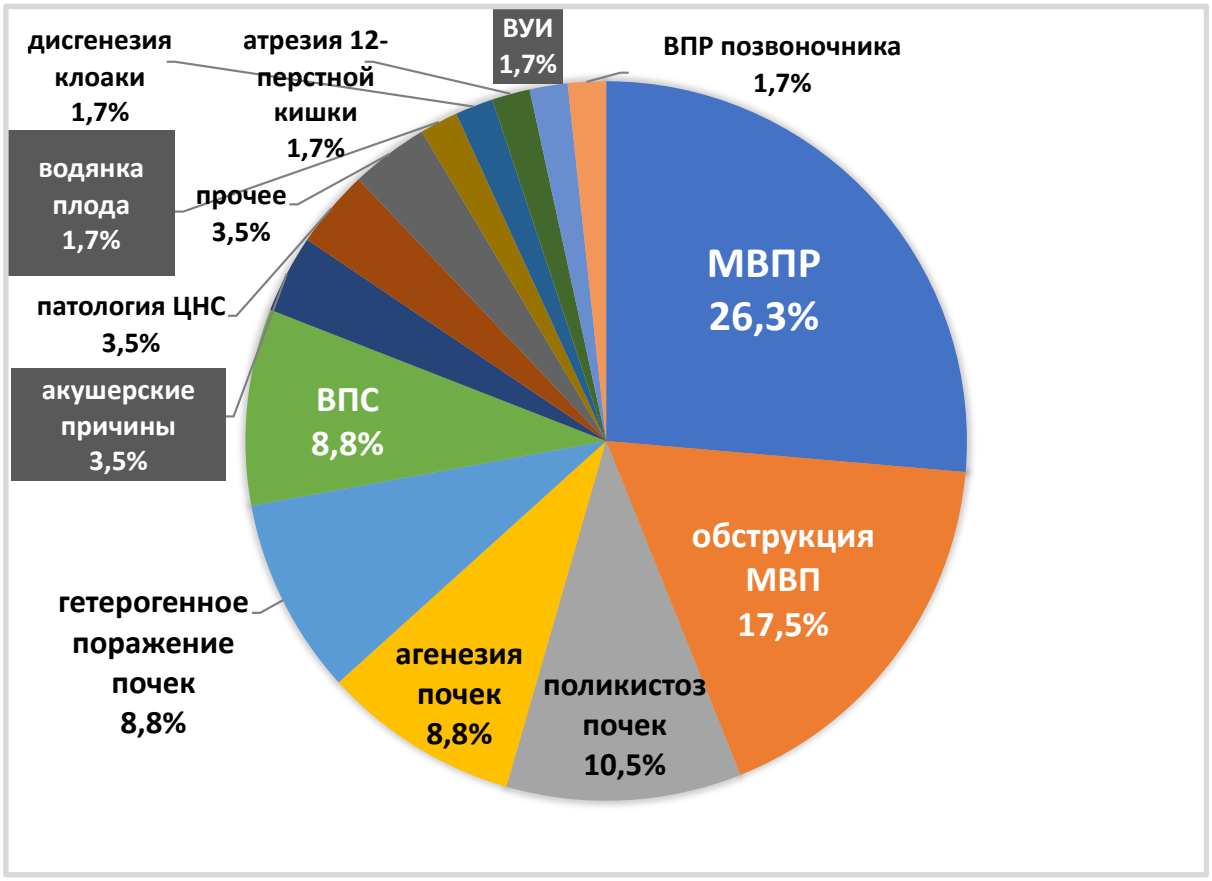


Рисунок 1 – Структура наследственной и врожденной патологии при маловодии

Наиболее тяжелыми аномалиями развития явились: поликистоз почек – 10,5%, агенезия почек – 8,8%, гетерогенное поражение обеих почек – 8,8%, ВПС – 8,8% и ряд других.

В структуре наследственной и врожденной патологии у плода, диагностированной постнатально (рисунок 2), также преобладали МВПР – 22,8% случаев и обструкция мочевыводящих путей – 14,0%. Пороки развития, ассоциированные с неблагоприятным прогнозом для здоровья и/или жизни ребенка, составили: поликистоз обеих почек (10,5%), агенезия почек (10,5%), генные синдромы (7,0%), хромосомные болезни (5,2%).

Степень совпадения пренатальных и постнатальных диагнозов составила 56,14%.

Рисунок 2 – Структура наследственной и врожденной патологии, выявленной постнатально

Обзор литературы. Этиология. По данным отечественных и зарубежных исследователей, маловодие нередко сочетается с ВПР плода. Так, по мнению Chhabra S. et al., 2007, частота ВПР при дефиците ОВ составляет 4,15%. В большинстве случаев ОГ ассоциирован с ВПР мочеполовой системы, такими как агенезия почек, двусторонняя дисплазия почек, гипоспадия, экстрофия мочевого пузыря, стеноз мочеиспускательного канала, поликистозная болезнь почек, водянка оболочек яичка, крипторхизм. Наряду с вышеперечисленными патологическими состояниями, могут встречаться вторичные поражения плода, такие как деформация стоп, а также врожденная мышечная кривошея [2].

В основе патогенеза маловодия при аномалиях развития мочеполовых путей лежит снижение продукции и/или экскреции первичной мочи. Наиболее часто встречаются хронические уропатии, поликистоз почек (с аутосомно-рецессивным, реже – с аутосомно-доминантным типом наследования). Так, в исследовании Mittermayer C. et al. (2004) сообщается о 8 случаях синдрома Меккеля–Грубера, которые сопровождались выраженным маловодием.

Кроме того, отмечена связь ОГ с синдромом Prune-Belly (в литературе описано всего около 300 случаев). Пренатальная диагностика в этом случае опирается на эхографические критерии маловодия, атрезии уретры с вторичным гидронефрозом и неиммунной водянки у плода [2].

Наряду с вышеперечисленными ВПР, маловодие может сопутствовать различным вариантам врожденной гипоплазии легких у плода и аденоматоза.

Кроме того, отмечено сочетание ОГ с перенашиванием беременности [2, 4].

По данным зарубежных авторов, проведение ряда инвазивных лечебно-диагностических процедур (амниоцентез, биопсия ворсин хориона и кордоцентез) также может приводить к снижению ИАЖ [2, 4].

В ряде исследований показано, что прием лекарственных средств из группы ингибиторов простагландинсинтетазы (индометацин, ибупрофен) способствует снижению количества ОВ [5].

Анализ литературных источников показывает достоверную взаимосвязь дефицита ОВ с ЗРП. По данным исследований, степень ЗРП коррелирует с выраженностью маловодия: при выраженном ОГ частота ЗРП составляет 48,7%, при агидрамнионе – 81,8% [2].

Маловодие нередко сочетается с ВУИ плода, увеличивая риск развития хориоамнионита в 1,7 раз [2].

Вместе с тем, дефицит ОВ может явиться следствием преждевременного разрыва плодных оболочек (ПРПО) [2, 5, 6].

В 0,5–5,0% случаев маловодие выявляется при физиологически протекающей беременности. Такая форма ОГ называется изолированной (идиопатической) и, как правило, характеризуется благоприятными исходами [3, 6].

Классификация маловодия. В настоящее время существует три подхода к классификации: по сроку возникновения, клинико-морфологический и клинический.

По срокам возникновения выделяют два варианта маловодия: ранний, выявляемый на сроках до 20 недель гестации, и поздний, диагностируемый после 20-й недели беременности [2].

Основные клинико-морфологические варианты маловодия. По данным Е.Н. Кондратьевой (1991), в плодных оболочках пациенток с маловодием выявлялись различные механизмы нарушения синтеза и резорбции ОВ. В ходе проведенного исследования был осуществлен анализ клинико-лабораторных данных, а также изучены морфологические, гистологические и морфометрические показатели плаценты и плодных оболочек, на основании чего было выделено три основных клинико-морфологических варианта маловодия.

Первый вариант – маловодие, развивающееся на фоне париетального мембранита, для которого характерны воспалительные изменения плодных оболочек (хорионамнионит, хорионамниодецидуит, хориондецидуит) с обширным некрозом амниотического эпителия как основного продуцента ОВ. У 100% пациенток с описанным вариантом ОГ определялись обсемененность родовых путей патогенной микрофлорой, а также повышение значений биохимических показателей в ОВ. В 25% случаев такая форма маловодия сочеталась с фетоплацентарной недостаточностью (ФПН) и ЗРП.

Второй вариант – маловодие, обусловленное атрофическим поражением децидуальной оболочки. В этой подгруппе превалировали атрофические или склеротические изменения децидуальной оболочки. ОВ характеризовались снижением концентрации пролактина при практически нормальных показателях плацентарного лактогена. Такой вариант обычно проявлялся на фоне сосудистых заболеваний матери, а также при нарушении обмена веществ, чаще в 28–32 недели гестации, сочетаясь с ФПН и ЗРП в 46% наблюдений [2].

Третий вариант – дизонтогенетическая форма ОГ, при которой изменения плодных оболочек характеризовались отсутствием воспалительных изменений при

наличии значительного числа атрофических ворсин в слое цитотрофобласта. Редукция вторичных (аваскулярных) ворсин задерживалась вследствие нарушения развития d. capsularis перед ее слиянием с противоположной стенкой матки. В таких случаях маловодие развивалось на фоне инфекционно-воспалительных заболеваний, перенесенных непосредственно перед зачатием или в I триместре беременности, и характеризовалось наиболее частым сочетанием с ФПН (86%) и ВПР плода (54%).

При наличии признаков воспаления плодных оболочек и плацент у пациенток, беременность которых была осложнена маловодием и прервана по генетическим показаниям, причиной нарушения эмбриогенеза явилось ВУИ плода. Во всех случаях у беременных была выявлена инфекция вирусной этиологии: цитомегаловирусная, парагрипп А, герпетическая и другие [2].

Согласно клиническому подходу, принято выделять две формы маловодия – изолированное и сочетанное. При выявлении дефицита ОВ у здоровых пациенток с физиологическим течением беременности, маловодие называют изолированным. Маловодие, диагностированное при наличии основного заболевания матери/ осложнения настоящей беременности и/или плода (гипертензивные расстройства, ФПН, ВУИ, ВПР плода и др.), является сочетанным [3, 6].

Диагностика. Выделяют клинические и инструментальные методы количественной оценки ОВ. Клиническими критериями маловодия являются следующие: отставание высоты стояния дна матки и окружности живота от нормативных показателей для предполагаемого срока беременности, визуальное и пальпаторное определение снижения ОВ по толщине водной «подушки» между брюшной стенкой и плодом, а также снижение двигательной активности плода. В случае выраженного маловодия при наружном исследовании матка обычно уплотнена, четко пальпируются части плода. Выявление плоского плодного пузыря (либо его отсутствие) при влагалищном исследовании может служить косвенным признаком маловодия [2]. Значимым недостатком клинических подходов в диагностике ОГ считается их субъективность и низкая чувствительность.

Стандартизированным методом количественной оценки ОВ является УЗ-диагностика, в ходе которой оценивают ИАЖ или СКОВ. В последних исследованиях было показано, что применение СКОВ достоверно снижает число родоиндукций и оперативного родоразрешения без ущерба для неонатальных исходов, в связи с чем СКОВ рекомендуется профессиональными сообществами в качестве метода выбора для установления маловодия [1, 2, 5, 6].

Лечение. В настоящее время существует несколько подходов к лечению маловодия, применение которых определяется природой этой патологии.

В целях коррекции ОГ, обусловленного некоторыми ВПР, предложены методы, позволяющие профилактировать прогрессирование маловодия и развитие ряда осложнений (гипоплазия легких, контрактуры конечностей и др.). Пациентам с ОГ вследствие обструкции выходного отверстия мочевого пузыря проводится шунтирование [6].

Некоторые аномалии развития плода (анеуплоидия, агенезия обеих почек) относятся к прогностически неблагоприятным для жизни и здоровья плода/ребенка и являются абсолютным показанием к прерыванию беременности [6].

При ОГ, развившемся вследствие ПРПО, тактика ведения беременности определяется сроком гестации [5, 6, 7].

Одним из перспективных способов коррекции дефицита ОВ считается амниоинфузия, применение которой возможно после 16-й недели гестации. Последние

данные показывают, что эта терапия способствует снижению частоты развития гипоплазии легких и улучшению перинатальных исходов [7].

Наряду с инвазивными методиками, разработан ряд неинвазивных способов коррекции изолированного ОГ, одним из которых является пероральная гидратация пациенток. Goodlin R.C. et al (1983) было отмечено увеличение ИАЖ у женщин с ростом объема плазмы [8]. Kilpatrick S.J. et al. (1993) выявили, что пероральная гидратация способствует росту ИАЖ у пациенток с маловодием [9].

Flack N.J. et al. (1995) выдвинули гипотезу о том, что в основе механизма увеличения количества ОВ лежит улучшение маточно-плацентарного метаболизма [10]. В ходе этих исследований было выявлено повышение ИАЖ и улучшение показателей допплеровского исследования ФПК у пациентов, которым была проведена гидратация.

В 2015 г. Gizzo S. et al. продемонстрировали преимущество пероральной гидратации над внутривенной у пациенток с изолированным ОГ. Кроме того, было показано, что введение гипотонических жидкостей более эффективно, чем применение изотонических растворов [11].

Другие, менее изученные методы коррекции ОГ, включают применение L-аргинина беременными с изолированным маловодием. Результатом приема этой добавки, согласно данным Soni A. et al. (2016), явились рост ИАЖ, ускорение набора веса плодом и пролонгирование беременности до доношенного срока [12].

Перинатальные исходы. В 2017 г. Rabie N. et al проведен метаанализ контролируемых исследований с целью оценки неблагоприятных исходов одноплодных беременностей у пациенток с маловодием [1]. Изучались ретро- и проспективные исследования электронных баз данных с 1980 по 2017 гг. с помощью OVID, EBSCO, Web of Science, Google Scholar и других. Все работы были разделены на две группы: первая включала случаи сочетания ОГ с основными заболеваниями матери (осложнениями беременности) и/или плода (группа высокого риска), а вторая – исследования беременностей у пациенток с изолированным маловодием (группа низкого риска). Критериями включения были одноплодная беременность, нормальная анатомия плода, целые плодные мембраны и маловодие, установленное путем измерения ИАЖ. Критериями исключения явились: ВПР плода и ПРПО. Среди всех проанализированных исследований 15 соответствовали критериям включения, причем 9 из них были выделены в группу высокого риска, а 6 – в группу низкого. Всего было изучено 40,069 и 8,050 случаев беременностей соответственно.

У пациенток группы низкого риска была отмечена высокая частота следующих осложнений: синдрома мекониальной аспирации, гипоксии плода (показатель шкалы Апгар на 5-й минуте внеутробной жизни < 7), кесарева сечения по поводу дистресса плода, а также пребывания в отделении интенсивной терапии и реанимации. У беременных из группы высокого риска чаще рождались маловесные к сроку гестации дети, что, вероятнее всего, обусловлено основным заболеванием.

Такие показатели, как риск мертворождения и перинатальная смертность, не были оценены в ходе исследования. Это обусловлено низкой частотой мертворождения в исследуемых группах. В работе Casey B.M. et al. (2000) продемонстрирована корреляция между мертворождением и ОГ, что, по мнению ряда авторов, требует родоразрешения в сроке 36–37 6/7 недель гестации. Однако в настоящее время данные о влиянии коррекции маловодия на снижение частоты мертворождения отсутствуют. В этой связи представляется разумным рассмотреть возможность пролонгирования беременности у пациенток с изолированным олигогидрамнионом до 38–39 недель гестации.

Ключевым осложнением пациенток из группы высокого риска явилось рождение детей с низкой массой тела. Наиболее вероятно это обусловлено сопутствующими заболеваниями/осложнениями беременности, почти все из которых ассоциированы с ЗРП, включая прегестационный и гестационный диабет, спектр гипертензивных расстройств беременности, резус-иммунизацию и дисфункцию плаценты. Поскольку эти патологические состояния служат причиной развития маловодия, следует осуществлять их своевременную коррекцию. Авторами отмечено, что акушерская тактика должна определяться основным заболеванием, а не маловодием.

Заключение. Нами проведен анализ значений ассоциированного с беременностью протеина А плазмы (PAPP-A) в группе пациенток с ОГ: среднее значение PAPP-A составило 0,786 МоМ, менее 0,5 МоМ установлен у 15,8±4,83% (9/57) женщин, что свидетельствует об неудовлетворительной имплантации в сроке 11–12 недель у этих беременных. В структуре наследственной и врожденной патологии у плода в исследуемой группе наиболее часто встречались МВПР и обструктивные нарушения мочевыводящих путей. Прервано 63,16±6,39% (36/57) беременностей по медико-генетическим показаниям. Основными показаниями для прерывания явились МВПР – в 25,0±7,22% (9/36) случаев, агенезия почек – 22,2±6,93% (8/36), а также обструктивные нарушения мочевыводящих путей – 16,7±6,21% (6/36). Частота ПР в группе беременных с маловодием оказалась в 7,7 раз выше популяционной ($p<0,05$). Частота оперативного родоразрешения составила 40,0±10,95% (8/20). Неонатальная смертность в исследуемой группе оказалась 250,0±9,68‰ (5/20). Степень совпадения пренатальных и постнатальных диагнозов (56,14%) демонстрирует необходимость более пристальной оценки за состоянием плода в динамике для своевременного исключения тяжелых врожденных и наследственных заболеваний.

В случае диагностирования ВПР плода проводится медико-генетическое консультирование с целью установления акушерских рисков и прогноза для здоровья и жизни плода/ребенка. При выявлении прогностически неблагоприятных аномалий развития плода семье предлагается прерывание беременности

Литература

1. Rabie, N. Oligohydramnios in complicated and uncomplicated pregnancy: a systematic review and meta-analysis / N. Rabie, E. Magann, S. Steelman, S. Ounpraseuth // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2017. – Vol. 49. – iss 4. – P. 442–449.

2. Воеводин, С.М. Современные аспекты диагностики и патогенеза маловодия / С.М. Воеводин, Т.В. Шеманаева, А.В. Серова // Гинекология. – 2017. – Т. 19. – №3. – С. 77–80.

3. Karger [Electronic resource]: Isolated Oligohydramnios at Term as an Indication for Labor Induction: A Systematic Review and Meta-Analysis. – Mode of access: https://www.karger.com/Article/FullText/445948. – Date of access: 13.10.2021.

4. Акушерство: национальное руководство / ред. Г.М. Савельева, Г.Т. Сухих, В.Н. Серов, В.Е. Радзинский. 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 1088 с.

5. Sci-hub [Electronic resource]: Oligohydramnios: a review. – Mode of access: https://sci-hub.se/10.1097/00006254-199106000-00002. – Date of access: 13.10.2021.

6. Sci-hub [Electronic resource]: Oligohydramnios in pregnancy. – Mode of access: https://sci-hub.se/10.1016/j.ogc.2011.02.021 . – Date of access: 13.10.2021.

7. Kozinszky, Z. Severe midtrimester oligohydramnios: treatment strategies / Z. Kozinszky, J. Sikovanyecz, N. Pásztor // Curr Opin Obstet Gynecol. – 2014. – Vol. 26. – iss 2. – P. 67–76.

8. Sci-hub [Electronic resource]: Relationship between amniotic fluid volume and maternal plasma expansion. – Mode of access: https://sci-hub.se/10.1016/0002-9378(83)90790-1. – Date of access: 13.10.2021.

9. Kilpatrick, S.J. Maternal hydration increases amniotic fluid index in women with normal amniotic fluid / S.J. Kilpatrick, K.L. Safford // Obstet Gynecol. – Vol. 81. – iss 1. – P. 49–52.

10. Flack, N.J. Acute maternal hydration in third-trimester oligohydramnios: effects on amniotic fluid volume, uteroplacental perfusion, and fetal blood flow and urine output / N.J. Flack, W. Sepulveda, S. Bower // Am J Obstet Gynecol. – 1995. – Vol. 173. – iss 4. – P. 1186–1191.

11. Plos.org [Electronic resource]: An Update on Maternal Hydration Strategies for Amniotic Fluid Improvement in Isolated Oligohydramnios and Normohydramnios: Evidence from a Systematic Review of Literature and Meta-Analysis. – Mode of access: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0144334. – Date of access: 13.10.2021.

12. NCBI [Electronic resource]: Role of l-Arginine in Oligohydramnios. – Mode of access: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5016450. – Date of access: 13.10.2021.

HEREDITARY AND CONGENITAL FETAL PATHOLOGY IN PATIENTS WITH OLIGOHYDRAMNIOS

Karbanovich V.O.[1], Pribushenya O.V.[1,2]

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

Oligohydramnios (OH) is a complication of pregnancy, which is characterized by pathological decrease in the amount of amniotic fluid (AF) and associated with adverse perinatal outcomes. The most common causes of OH are congenital fetal malformations, congenital infection, chronic fetal hypoxia and some others. The diagnosis of OH is based on modern non-invasive ultrasound (US) techniques, such as the fourquadrant amniotic fluid index (AFI) and single deepest pocket (SDP). The criterion of OH is AFI≤5 cm (≤5%) and SDP≤2 cm [1].

The article presents a summary of available literature data on evaluation and management of OH in pregnant women, and results of our own research. We performed a retrospective analysis of structure of congenital and hereditary fetal pathology in 57 pregnant patients with OH.

Pregnancy-associated protein A plasma (PAPP-A) values were analyzed. PAPP-A is a non-specific marker of poor implantation at 11–12 weeks of gestation. Average value of PAPP-A was 0,786 MoM, value less than 0,5 MoM appeared in 15,8±4,83% (9/57) women. Multiple congenital anomalies were found in 26,3% of cases and obstructive uropathies – in 17,5%, which appeared the most common diseases in structure of hereditary and congenital fetal pathology.

The most severe anomalies appeared polycystic kidney disease – in 10,5% women, kidney agenesis – 8,8%, heterogeneous lesions of both kidneys – 8,8%, congenital heart defects – 8,8%, and others. The average time of establishing OH by ultrasound was 22,1±5,95% weeks of gestation. In 28,1±5,95% (16/57) of cases OH was found after 22 weeks. The average time of termination of pregnancy for medical reasons was 19,8±2,15% weeks of gestation. The average time of delivery – 37,2±2,06%. The preterm birth rate was 25,0±9,68% (5/20), which is significantly higher than the population rate by 7,7 times ($p<0,05$).

Keywords: oligohydramnios, amniotic fluid, congenital anomalies, kidney agenesis, polycystic kidney disease, multiple congenital anomalies.

Поступила 17.10.2022

УДК 616.74-009.125-07:618.7

СЛУЧАЙ ПОСТНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ МИОТОНИЧЕСКОЙ ДИСТРОФИИ 1 ТИПА: РАБОТА НАД ОШИБКАМИ

Карбанович В.О.[1], Прибушеня О.В.[1,2], Наумчик И.В.[1,2]

[1] Государственное учреждение образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
[2] Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Многоводие во время беременности иногда выступает единственным проявлением генетического заболевания у плода. В статье рассмотрен клинический случай постнатальной диагностики миотонической дистрофии 1 типа (МД1) (#160900, OMIM) у пациентки, родоразрешенной в сроке 37 недель по поводу выраженного нарастающего многоводия, резистентного к стандартной терапии.

МД составляет группу наследственных нейромышечных заболеваний и обусловливает развитие ряда материнских и перинатальных осложнений, таких как идиопатическое многоводие (17%), преждевременное излитие околоплодных вод (ОВ) (19%), оперативное родоразрешение (36%), перинатальная смертность (15%). В 39% случаев первым указанием на патологию у матери выступает диагностированное генетическое заболевание у ребенка (плода), протекающее в более тяжелой форме [1]. В этой связи тщательный сбор индивидуального и семейного анамнеза, своевременное консультирование пациента у узкопрофильных специалистов (невролог, кардиолог, офтальмолог и др.), а также ультразвуковой (УЗ) скрининг и своевременное медико-генетическое консультирование (МГК) являются залогом успешной диагностики таких наследственных заболеваний, как МД1. Это позволит оптимизировать ведение беременности и родов у пациентов с МД1, а также улучшить прогноз деторождения в семье с таким заболеванием.

Ключевые слова: миотоническая дистрофия, миотоническая дистрофия 1 типа, дистрофическая миотония Россолимо-Штейнерта-Куршмана, идиопатическое многоводие, пренатальная диагностика.

Введение. Пациенты с наследственными нейромышечными заболеваниями имеют сниженную фертильность, течение беременности у них обычно осложняется прогрессированием основного заболевания, более высокими по сравнению с общей популяцией показателями невынашивания беременности, преждевременных родов (ПР) и оперативного родоразрешения (вакуум-экстракция плода, кесарево сечение) [2].

Миотоническая дистрофия (МД) – самая распространенная наследственная нейромышечная патология, описанная у взрослых (частота 1 на 8000). Это мультисистемное заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу и поражает скелетные и гладкие мышцы, глаза, а также сердечно-сосудистую, эндокринную и центральную нервную системы. Клиника МД очень разнообразна и может проявляться такими симптомами, как миотония, мышечная дисфункция, катаракта, нарушения сердечного ритма и проводимости, сахарный диабет 2 типа, а также репродуктивной дисфункцией.

Выделяют 2 типа МД, которые обусловлены двумя разными генными мутациями. Наибольший интерес для акушеров-гинекологов и педиатров представляет МД1, которая ассоциирована с серьезными осложнениями беременности и неблагоприятными исходами для плода. У лиц с установленной МД1 обнаружена мутация гена DMPK 19q13.3 (повторяющаяся последовательность из 3-х нуклеотидов CTG), а риск передачи патологического аллеля от родителей детям оценивается как высокий (50%). Для МД1 характерен принцип антиципации, смысл которого заключается в увеличении числа тринуклеотидных повторов в последующих поколениях, что клинически проявляется более ранней манифестацией и более тяжелым течением заболевания у потомков. Доказано, что практически в 100% случаев патологический ген передается от родителя-носителя, а число мутаций de novo приближается к нулю.

В зависимости от возраста манифестации и размера тринуклеотидных повторов, принято выделять 3 клинических варианта МД1: мягкий (проявление симптомов МД в возрасте 20–70 лет; 50–150 повторов), классический (клиника МД в диапазоне 10–30 лет; 100–1000 повторов) и врожденный, имеющий наиболее тяжелое течение и неблагоприятный прогноз (симптоматика с момента рождения/внутриутробно; более 2000 повторов) [1, 3].

Цель исследования: определить критерии пренатальной диагностики МД у плода по ультразвуковым и анамнестическим данным. Мы представляем собственное клиническое наблюдение постнатально диагностированной МД1 у роженицы и двух ее детей. В обоих случаях беременность осложнилась многоводием.

Материалы и методы исследования. Обзор литературы выполнялся в поисковых системах PubMed, Wiley Online Library с использованием ключевых слов «миотоническая дистрофия», «миотоническая дистрофия 1 типа», «идиопатическое многоводие», «дистрофическая миотония Россолимо-Штейнерта-Куршмана», «пренатальная диагностика».

УЗ исследования проводились на аппарате Voluson E8 (GE, США) с использованием трансабдоминального конвексного датчика 5 МГЦ.

Анализ кариотипа выполнялся с помощью стандартной методики GTG-banding. Исследования на наследственные нарушения обмена проводились методом тандемной масспектрометрии.

Молекулярно-генетические исследования заключались в определении количества CTG повторов в 3′-некодируемой области гена DMPK и CCTG повторов в интроне 1 гена CNBP (ZNF9) с помощью классической ПЦР с последующим разделением продуктов амплификации посредством капиллярного гель-электрофореза. Материалом для исследования являлась ДНК, выделенная из лейкоцитов периферической крови методом экстракции фенол-хлороформом по общепринятой методике.

Результаты исследования и их обсуждение. Беременная С., 34 года. Из соматического анамнеза: малые аномалии сердца (пролапс митрального клапана 1 ст., с митральной регургитацией 1 ст., множественные хорды левого желудочка). Но; аллергический контактный дерматит. Гинекологический анамнез без патологии: менструации с 14 лет, регулярные, безболезненные, по 5–6 дней, через 28–0 дней. Наследственный анамнез, согласно медицинской документации, не отягощен.

Данные акушерского анамнеза: 1-я беременность (2009 г.) закончилась самопроизвольным выкидышем в сроке 7–8 недель.; 2-я беременность (2018 г.) протекала с осложнениями: геморрагическая васкулопатия (16–17 недель),

ОРВИ (18–19), периартрит левого голеностопного сустава (20–21), прогрессирующее многоводие (с 26 недель), без эффекта от антибактериальной (АБ) терапии. Женщина родоразрешена путем операции кесарева сечения в сроке 33–34 недели в связи с прогрессирующим выраженным многоводием, извлечена девочка массой 2035 г, ростом 49 см. Состояние ребенка оценено как очень тяжелое (Апгар 4/ИВЛ). На 2-е сутки жизни девочка осмотрена педиатром-генетиком, отмечены дизморфии: гипертелоризм, короткое широкое переносье, гипертрихоз кожи лба, короткая шея, низко расположенные ушные раковины, «конская» стопа. Данные объективного обследования: контрактуры коленных и тазобедренных суставов, мышечная дистония, угнетение рефлексов. Проведены инструментальные обследования: УЗИ головного мозга выявило гипоксически-ишемическое поражение мозга; УЗИ сердца – персистирующее фетальное отверстие; УЗИ ОБП – парез кишечника; рентгеновская томография – патологию пищевода, РДС. Заключение: множественные врожденные особенности развития, РДС 1 тип. Проведено кариотипирование ребенка, установлен нормальный кариотип 46, XX. По результатам ДНК-диагностики исключены точечные мутации митохондриальной ДНК. При тандемной масспектрометрии наследственные болезни обмена не выявлены. Ребенок умер в возрасте 1 года. Вскрытие не проводилось по решению семьи.

Следующая 3-я беременность (2019 г.) в сроке 35–36 недель осложнилась преэклампсией, в связи с чем пациентка была прооперирована. Родилась здоровая девочка. Со слов матери, психофизическое развитие соответствует возрасту.

Настоящая 4-я беременность. В сроке гестации 12 недель женщина консультирована неврологом, выставлен диагноз: хроническая дискогенная пояснично-крестцовая радикулоишемия, с парезом умеренным, правой и левой стоп, дистальным.

При скрининговом УЗ исследовании плода в сроках беременности 12 и 22 недели врожденные пороки развития (ВПР) не выявлены. По результатам комбинированного скрининга пациентка вошла в группу риска по синдрому Дауна (риск 1:295), в связи с чем женщине было предложено проведение амниоцентеза (АЦ). В сроке 16–17 недель гестации был проведен АЦ, установлен нормальный кариотип плода 46, XY. В сроке 22–23 недели беременности женщина повторно проконсультирована врачом-генетиком: выставлен риск внутриутробного инфицирования плода (согласно данным II УЗ скрининга, выявлено пограничное значение количества ОВ), рекомендован УЗ контроль в 32–33 недели гестации.

Беременность осложнилась острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ) в сроке 25–26 недель, а также коронавирусной инфекцией, вызванной SARS-COV-2 (легкое течение), – в 35 недель гестации. Более того, беременность протекала на фоне выраженного прогрессирующего многоводия, впервые установленного в сроке 25 недель, по поводу чего пациентка была неоднократно госпитализирована в стационар для обследования и лечения (всего 5 госпитализаций). Единственным патологическим УЗ параметром было количество ОВ, которое оценивалось путем измерения индекса амниотической жидкости (ИАЖ). Динамика нарастания многоводия отражена в таблице 1.

Таблица 1 – Динамика нарастания многоводия у пациентки С

Срок беременности (недель)	Величина ИАЖ (мм)
25	258
27	278
28	315
31	470
32 (после амниодренирования)	220
35	360
37	380

Следует отметить, что при УЗИ были исключены ВПР плода, фетометрические показатели находились в пределах нормативных значений, не было обнаружено достоверных признаков инфицирования плода и патологических изменений в плаценте, допплерометрические показатели в динамике оставались нормальными. Были исключены наиболее вероятные причины многоводия (сахарный диабет, изосерологическая несовместимость матери и плода, инфекции разных локализаций). Данные кардиотокограммы свидетельствовали о благополучии плода (физиологический тип в динамике наблюдения, STV 8–10). Несмотря на активную тактику ведения пациентки (АБ-терапия, терапия по улучшению функции плаценты), многоводие носило выраженный характер и прогрессивно нарастало, что явилось показанием для госпитализации в стационар IV уровня (РНПЦ «Мать и дитя»), где с целью механического уменьшения количества ОВ выполнено амниодренирование. С пограничным значением ИАЖ женщина выписана из стационара для амбулаторного наблюдения, однако через 2 недели в сроке беременности 33–34 недели при контрольном УЗ осмотре установлено нарастание многоводия (ИАЖ 360) и признаки гипоплазии грудной клетки (сердце занимало ½ грудной клетки). Пациентка была госпитализирована в стационар по месту жительства, проводилась стандартная терапия патологического превышения ОВ без ожидаемого эффекта (ИАЖ в динамике 380) и беременная была переведена для планового родоразрешения в РНПЦ «Мать и дитя», где в сроке 37 недель 1 день родоразрешена путем операции кесарева сечения в плановом порядке. Операция прошла без осложнений, за головку был извлечен живой доношенный ребенок мужского пола массой 2830 г ростом 50 см с оценкой по шкале Апгар 6/8. Во время операции из амниональной полости излилось 7 литров зеленых, прозрачных ОВ. Состояние новорожденного в динамике ухудшалось, отсутствовало самостоятельное дыхание, в связи с чем ребенок был интубирован и переведен в ОИТР. Состояние ребенка было оценено как тяжелое, на 2-е сутки констатирована его смерть.

На 4-е сутки после родоразрешения пациентка начала предъявлять жалобы на общую слабость, слабость в ногах, затруднения при ходьбе, по поводу чего ей была назначена консультация невролога. На основании собранного анамнеза, жалоб женщины и данных объективного осмотра был выставлен предварительный диагноз: МД1 с наличием легкого дистального тетрапареза, миотоничексих реакций, амиотрофического синдрома, легких когнитивных нарушений. Выполнена электронейромиография верхних и нижних конечностей, установлено наличие грубого поражения двигательных нервов нижних конечностей аксонального характера.

Консультация врача-генетика РНПЦ «Мать и дитя» была назначена на 10-е сутки после операции. Со слов, женщина считает себя больной около 4-х лет, после 1-х родов (2018 г.), когда появились слабость в ногах и снижение толерантности к физической нагрузке, которые прогрессировали с течением времени. Данные объективного осмотра: в месте, времени, собственной личности ориентирована. Движения глазных яблок в полном объеме, отмечается слабость мимической мускулатуры (при наморщивании лба, зажмуривании, надувании щек). Гипотрофия мышц лица и жевательных мышц. Мышечная сила в руках – проксимально достаточная, дистально – легкое снижение, в ногах – проксимально достаточная, дистально – легкое снижение. Не становится на носки и пятки. Отмечает возможность подъема не более чем на 1 лестничный пролет, трудности при ходьбе, бег невозможен. При изучении семейного анамнеза установлено, что ее отец имел трудности при ходьбе, подробностей женщина не помнит. Схема родословной пациентки С. представлена на рисунке 1.

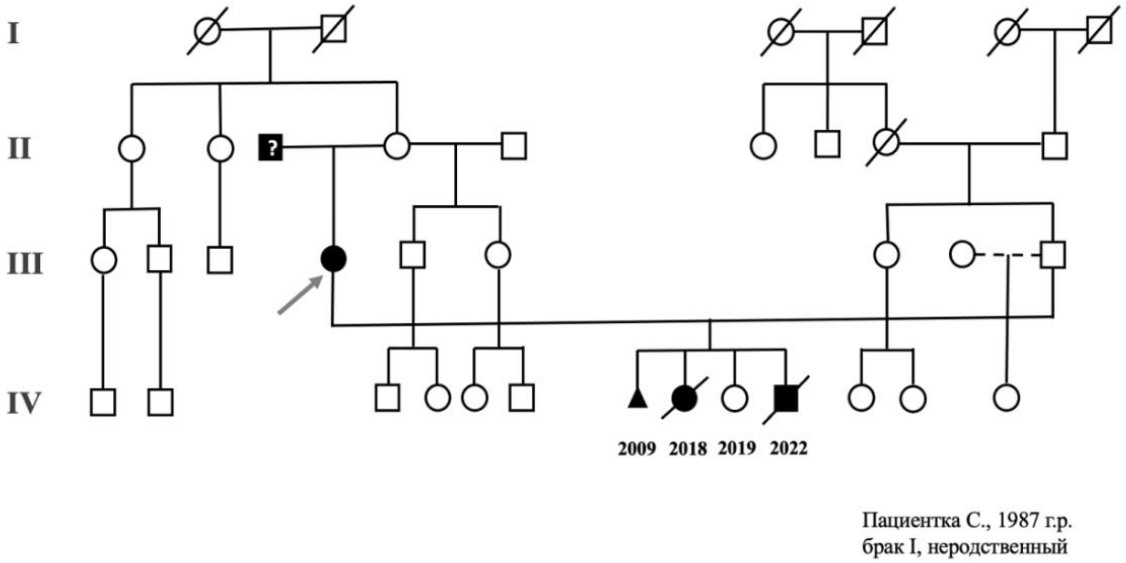


Рисунок 1 – Схема родословной пациентки С

Пациентка была переведена для дальнейшего обследования и лечения в РНПЦ «Неврологии и нейрохирургии».

Проведен молекулярно-генетический анализ на мутацию в гене DMPK 19q13.3, по результатам которого у женщины и обоих ее умерших детей выявлено наличие экспансии CTG повторов в 3-некодируемой области гена DMPK. Таким образом, МД1 подтверждена у пациентки и у обоих обследованных сибсов.

Обсуждение. Пациентка С. не подозревала о наличии у нее генетического заболевания, не придавала особого значения имеющимся проявлениям миопатии, что согласуется с данными литературы [1, 4, 5].

Как протекает беременность у женщин с МД1? Такие пациентки имеют повышенный риск эктопической беременности, позднего выкидыша, предлежания плаценты, многоводия, преэклампсии, ПР, затяжных родов с высокой частотой оперативного родоразрешения и перинатальных потерь [2]. Пациентка С. имела отягощенный акушерский анамнез: 2 ее беременности (2-я и 4-я) осложнились

выраженным прогрессирующим многоводием, досрочным родоразрешением и гибелью обоих детей.

Многоводие описано в 17–25% у женщин с МД1, оно манифестирует в конце II – начале III триместра и считается одним из «ключевых» осложнений беременности при этом заболевании. Как правило, это характерно для клинически наиболее тяжелой – врожденной формы МД1, УЗ маркерами которой могут служить выраженное прогрессирующее многоводие (как следствие нарушения глотательной функции плода), пониженная двигательная активность плода, косолапость, признаки гипоплазии грудной клетки. При 4-й беременности при II УЗ скрининге установлено пограничное количество ОВ (верхняя граница нормы). Впоследствии, с увеличением срока гестации, многоводие у беременной прогрессивно нарастало.

В этой связи представляет интерес исследование Esplin M.S. et al. (1998), в ходе которого проанализированы 67 случаев беременности у женщин с выраженным идиопатическим многоводием (ИАЖ>250) на предмет МД1. Пациентки с диабетом, водянкой плода и ВПР плода были исключены из исследования (26 человек). После забора амниотической жидкости или пуповинной крови проводился молекулярно-генетический анализ на мутацию гена DMPK 19q13.3. Частота МД1 (4 случая) составила 9.7%. 3 из 4-х пациентов имели отягощенный анамнез по МД1. При УЗ сканировании плодов выявлены «вынужденное» положение конечностей (3/4) и односторонняя косолапость (3/4), других анатомических и фетометрических отклонений обнаружено не было. 3 из 4-х плодов имели врожденную форму МД1, 1 из новорожденных умер на 11-е сутки после рождения [4].

Обследуя пациентку С., клиницисты вели диагностический поиск первопричины превышения объема ОВ в верном направлении, исключив ВПР плода, сахарный диабет матери, а также обследовав женщину на инфекции разных локализаций.

Мы считаем, что ведение беременных с МД1 должно быть персонифицированным. Таким пациентам показана консультация невролога (с целью установления характера и степени поражения мышц и назначения режима и лечения), кардиолога (с целью исключения дефектов сердечной проводимости, аритмий и кардиомиопатии) и офтальмолога (исключение катаракты).

Клиницистам важно помнить о том, что применение антагонистов β-адренорецепторов в качестве токолитической терапии при угрозе ПР у женщин с МД1 ухудшает течение миотонии и является относительным противопоказанием. Кроме того, этой группе пациентов следует с осторожностью назначать инфузии сульфата магния из-за его нервно-мышечного блокирующего действия [4, 5].

Родовая деятельность у женщин, страдающих МД1, зачастую осложняется первичной и вторичной слабостью, а также дискоординацией мышц матки. При родоразрешении женщин с МД1 Hopkins A.N. et al. (2014) рекомендуют с осторожностью применять наркотические анальгетики и избегать применения общей анестезии, отдавая предпочтение спинальной и эпидуральной анальгезии [6]. Доказано, что на протяжении всего перинатального периода высока вероятность таких осложнений анестезии, как гипервентиляция легких, ателектазы и пневмония. По нашему мнению, родоразрешение женщин с установленным диагнозом МД1 необходимо планировать, отдавая преимущество родам в доношенном сроке, через естественные родовые пути (при отсутствии абсолютных противопоказаний) с адекватным обезболиванием, ведя их как элективные в дневное время суток (плановая амниотомия на «зрелой» шейке матке).

По данным литературы известно, что клинически наиболее тяжелая, врожденная, форма МД1 с ранней манифестацией обусловлена наличием соответствующего заболевания у матери, которое обычно протекает в легкой форме, проявляется в возрасте 20–40 лет, причем симптомы заболевания чаще не нарушают качество жизни пациента, либо им не придают должного значения [1, 3]. Так, Cheonga Yee I. et al. (2017) проанализировали 11 случаев рождения детей с врожденной формой МД1. Ни одна из матерей до беременности не знала о наличии у них признаков МД. Бесплодие в анамнезе с последующим применением вспомогательных репродуктивных технологий составило 57,1% (4/7). Отличительной пренатальной УЗ находкой явилось выраженное идиопатическое многоводие (66.7%, 4/6), со средним значением ИАЖ=430 (диапазон ИАЖ составил от 370 до 660). В 37,5% (3/8) случаев при УЗ сканировании выявлено снижение шевелений плода. Средний гестационный возраст при родах составлял 35+6 недель (диапазон от 29+1 до 38+5 недель), частота ПР – 54,5% (6/11). Все новорожденные родились с помощью кесарева сечения по следующим показаниям: кесарево сечение в анамнезе (4/9), миомэктомия в анамнезе (1/9), тазовое предлежание плода (1/9), предлежание плаценты (1/9), водянка плода (1/9). Средний вес новорожденного при рождении составлял 2850 г (диапазон от 1380 до 3600 г). Что касается неонатальных исходов, более половины новорожденных (6/11) родились недоношенными, а доля 1-минутной оценки по шкале Апгар <4 и 5-минутной оценки по шкале Апгар <7 составила 44,4% (4/9) и 66,7% (6/9) соответственно. Большая часть новорожденных была госпитализирована в ОИТР (9/10) из-за гипотонии с респираторными нарушениями, также отмечен один неонатальный летальный исход. Поскольку большинство новорожденных в этом исследовании поступали в ОИТР сразу после рождения с симптомами генерализованной гипотонии или угнетения дыхания, на основании этих неонатальных симптомов и данных семейного анамнеза проводилась дифференциальная диагностика с врожденной МД. Тест на мутацию гена DMPK был проведен в течение 1 месяца после рождения шестерым детям и через 1 год после рождения – четырем из них. Результаты молекулярно-генетического тестирования продемонстрировали аномальную экспансию повторов CTG у всех 11 новорожденных. Корреляция генотип-фенотип МД1 широко известна, в частности, у пациентов с более высоким числом повторов CTG наблюдается более выраженное или раннее начало клинических симптомов. Результаты исследования совпадают с этой корреляцией: новорожденный, умерший через 45 дней, имел самое высокое число повторов CTG – 2000. В свою очередь, среднее количество повторов CTG у матерей составляло 400 (диапазон от 166 до 1000), у новорожденных – 1300 (диапазон от 700 до 2000), что характеризует это заболевание как болезнь экспансии и объясняет разницу между тяжестью клинических проявлений у матерей и новорожденных [5].

По данным литературы, прогноз для здоровья и жизни ребенка с врожденной формой МД1 носит неблагоприятный характер: такие дети обычно погибают от дыхательной недостаточности или имеют тяжелую форму заболевания, ассоциированную с нарушениями психомоторного и интеллектуального развития в 50–60% случаев [2]. Несмотря на то, что врожденная МД1 является наиболее тяжелой формой, клиницистам трудно заподозрить это заболевание. Наиболее частые симптомы врожденной МД1 у новорожденных включают следующие: мышечная гипотония, слабый плач, плохое сосание, цианоз или дыхательная недостаточность.

Дифференциальный диагноз неонатальной гипотонии следует проводить с первичными мышечными дистрофиями, некоторыми хромосомными заболеваниями, невропатиями и нарушениями обмена веществ [5].

Заключение. Высокая частота детской инвалидности и смертности, а также отсутствие эффективных средств лечения МД1 типа диктуют необходимость ранней (пренатальной) диагностики этой патологии. МД1 следует включать в дифференциальный диагноз во всех случаях идиопатического многоводия, манифестирующего во II и начале III триместров. Тщательный сбор индивидуального и семейного анамнеза, а также качественная УЗ диагностика являются ключевыми для выявления пораженных плодов.

По нашему мнению, женщинам целесообразно рекомендовать консультацию врача-генетика и обследование на наличие мутации гена DMPK в следующих ситуациях:

– семейный анамнез, отягощенный по МД1;

– клинические симптомы или данные физикального обследования, подозрительные на МД;

– многоводие в сочетании с аномальной подвижностью и/или варусной деформацией стоп плода (по данным УЗ исследования);

– рождение ребенка с выраженной гипотонией и дыхательной недостаточностью (без видимых причин).

При МГК семьи обсуждается прогноз настоящей беременности: уточняется степень риска поражения плода, а также прогноз для его жизни и здоровья. Следует информировать семью, что при каждой последующей беременности риск поражения плода составляет около 50%, поэтому при установлении факта беременности у женщин с МД1 рекомендовано проведение ранней пренатальной диагностики – биопсии ворсин хориона в сроке 11–13 недель – с последующим проведением молекулярно-генетического анализа на мутацию в гене DMPK.

Следует осуществлять персонифицированный подход при ведении беременных с МД1 и рекомендовать обследование у невролога, кардиолога и офтальмолога.

На наш взгляд, тактика родоразрешения таких пациентов должна определяться на основании прогноза для жизни и здоровья плода и дальнейших репродуктивных планов женщины. При отсутствии абсолютных противопоказаний следует отдавать преимущество родам через естественные родовые пути.

Дети с врожденной формой МД1 типа зачастую имеют респираторные нарушения, что обусловливает высокие показатели смертности в этой группе. Следовательно, такие дети нуждаются в наблюдении и лечении в отделении интенсивной терапии сразу после рождения.

Представленное наблюдение будет способствовать накоплению сведений о пренатальных УЗ проявлениях МД1 типа, повышению эффективности диагностики этого заболевания и снижению показателей перинатальной заболеваемости и смертности.

Авторы выражают особую признательность врачу лабораторной диагностики клинико-диагностической генетической лаборатории РНПЦ «Мать и дитя» Марниковой Д.П. за выполнение молекулярно-генетических исследований.

Литература

1. Rudnik-Schoneborn, S. Outcome in pregnancies complicated by myotonic dystrophy: a study of 31 patients and review of the literature / S. Rudnik-Schoneborn, K. Zerres // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2004. – Vol. 114. – iss.1. – P. 44–53.

2. Frazer Kristin, L. The genetics and implications of neuromuscular diseases in pregnancy / Kristin L. Frazer, Stephanie Porter, Christina Goss // J Perinat Neonatal Nurs. – 2013. – Vol. 27. – iss.3. – P.205–214.

3. Mardy Anne, H. Maternal genetic disorders and fetal development / Anne H. Mardy, Shilpa P. Chetty, Mary E. Norton // Prenat Diagn. – 2020. – Vol. 40. – iss.9. – P.1056–1065.

4. Esplin, M.S. Myotonic dystrophy is a significant cause of idiopathic polyhydramnios / M.S. Esplin, S. Hallam, P.F. Farrington, L. Nelson, J. Byrne, K. Ward // Am J Obstet Gynecol. – 1998. – Vol. 179. – iss.4. – P. 974–977.

5. Yee, C., Choi, S.J., Oh, S.Y., Ki, C.S., Roh, C.R., Kim, J.H. Clinical characteristics of pregnancies complicated by congenital myotonic dystrophy // Obstet Gynecol Sci. – 2017. – 60(4):323–328. – doi:10.5468/ogs.2017.60.4.323.

6. Hopkins, A.N. Neurologic disease with pregnancy and considerations for the obstetric anesthesiologist / A.N. Hopkins, T. Alshaeri, S.A. Akst // Semin Perinatol. – 2014. – Vol. 38. – iss.6. – P. 359–369.

A CASE OF POSTNATAL DIAGNOSTICS OF MYOTONIC DYSTROPHY TYPE 1: WORK ON MISTAKES

Karbanovich V.O.[1], Pribushenya O.V.[1,2], Naumchik I.V.[1,2]

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

Polyhydramnios during pregnancy can sometimes be a single manifestation of a genetic disease. This article presents a clinical case of postnatal diagnosed myotonic dystrophy type 1 (MD1) in a woman, delivered at 37 weeks of gestation due to severe increasing polyhydramnios resistant to standard therapy. MD1 is a group of hereditary neuromuscular disorders leading to several maternal and perinatal complications, such as idiopathic polyhydramnios (17%), preterm premature rupture membranes (19%), cesarean section (36%), perinatal mortality (15%). As most patients are not aware of their diagnosis, often the first indication of the maternal disease is a severely affected child (39%) [1]. It is advisable to ask a pregnant woman regarding a possible family history of neuromuscular disease and to examine her for subtle evidence of MD1. Moreover, further investigations (neurological, cardiological, ophthalmological), as well as high-quality ultrasound screening and early medical genetic counseling are decisive for successful diagnosis of MD1. This will optimize antenatal management and delivery of pregnant women with MD1, as well as reduce perinatal mortality and disability in children.

Keywords: myotonic dystrophy, myotonic dystrophy type 1, Rossolimo-Curschmann-Steinert myotonic dystrophy, idiopathic polyhydramnios, prenatal diagnosis.

Поступила 17.10.2022

УДК [616.98:578.834.1]:618.33-07

СЛУЧАЙ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ВНУТРИУТРОБНОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ ПЛОДА НОВЫМ ШТАММОМ КОРОНАВИРУСА SARS-CoV-2

Карбанович В.О.[1], Юркевич Т.Ю.[2], Прибушеня О.В.[12]

[1] Государственное учреждение образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
[2] Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. На современном этапе развития медицины ультразвуковая (УЗ) диагностика заняла достойную нишу как высокоинформативный и безопасный метод выявления врожденных пороков развития (ВПР) плода, оценки состояния фетоплацентарного комплекса (ФПК), а также как вспомогательный инструмент для выполнения ряда инвазивных лечебно-диагностических процедур.

УЗ-сканирование играет важную диагностическую роль для выявления маркеров внутриутробного инфицирования (ВУИ) плода. УЗ маркеры ВУИ могут сочетаться с патологией околоплодных вод – многоводием и маловодием.

В связи с глобальной пандемией коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19), вызываемой новым штаммом коронавируса (SARS-CoV-2), в последнее время отмечается тенденция к изучению материнских и перинатальных последствий данного заболевания. Установлено, что перинатальные исходы при заражении SARS-CoV-2 трудно прогнозируемы и варьируют от отсутствия влияния на течение беременности до ее потери, нередко проявляются ВУИ плода, а также различными акушерскими осложнениями. Согласно данным Soleimani A. et al. (2022), SARS-CoV-2 обладает тропностью к кардиомиоцитам и способен вызывать различные типы повреждения сердечно-сосудистой системы (ССС) у инфицированных субъектов [1].

В статье рассмотрен клинический случай пренатальной диагностики инфицирования плода SARS-CoV-2 в сроке 33 недели 1 день, которое проявилось фетальной кардиомиопатией и перикардитом, а также рядом патологических акушерских состояний.

Выделение характерных УЗ маркеров поражения ССС плодов от матерей, перенесших SARS-CoV-2, позволит усовершенствовать пренатальную диагностику инфицирования плода, а также оптимизировать ведение беременности и родов у этой группы пациентов.

Ключевые слова: врожденная инфекция, SARS-CoV-2, COVID-19, врожденные пороки сердца, кардиомиопатия.

Введение. Медицина плода является одним из приоритетных направлений мировой медицины. В последние годы развернулась глобальная пандемия COVID-19, беременные женщины составляют группу риска заражения SARS-CoV-2 и развития неблагоприятных перинатальных исходов. В доступных литературных источниках до настоящего времени не описано специфичных УЗ-критериев поражения плода,

характерных для инфицирования SARS-CoV-2, что актуализирует более детальное изучение этой проблемы [2].

Установлено, что для повышения информативности УЗ-диагностики плода необходимы достоверные данные о частоте вертикальной передачи вируса SARS-CoV-2 и наиболее вероятных анатомических аномалиях, которые следует ожидать при инфицировании плода SARS-CoV-2.

На сегодняшний день публикации, сообщающие о вертикальной передаче SARS-CoV-2, в основном относятся к эпизодам инфицирования в 3-м триместре, частота передачи вируса плоду не превышает 2%.

В исследовании H. Rosen et al. (2021) утверждается отсутствие неблагоприятного воздействия перенесенной матерью SARS-CoV-2 в 1-м и 2-м триместрах на плод, что было продемонстрировано при серийном УЗ-сканировании плодов [3].

Цель исследования: представить собственное клиническое наблюдение пренатально установленного ВУИ плода от матери, перенесшей SARS-CoV-2 в 1-м триместре.

Материалы и методы исследования. Обзор литературы выполнялся в поисковых системах PubMed, Wiley Online Library с использованием ключевых слов «congenital infection», «SARS-CoV-2», «COVID 19», «congenital heart defects», «cardiomyopathies».

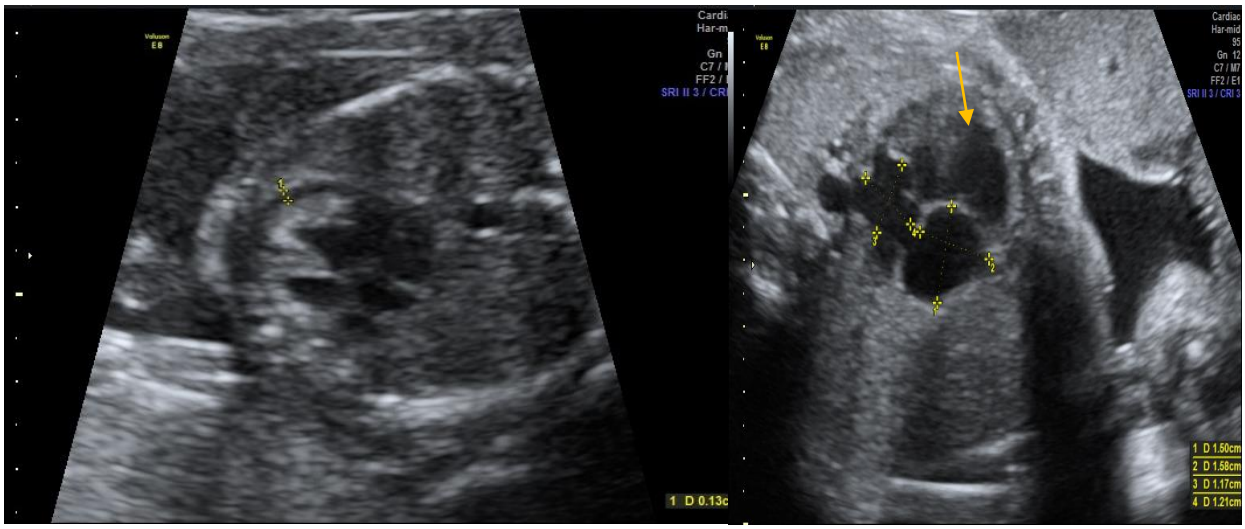
УЗ исследования проводились на аппарате Voluson E8 (GE, США) с использованием трансабдоминального конвексного датчика 5 МГЦ.

Результаты исследования. Пациентка К., 25 лет, первобеременная. Соматический анамнез: варикозное расширение вен нижних конечностей, миопия слабой степени обоих глаз. Гинекологический анамнез: менструации с 13 лет, регулярные, безболезненные, по 5–6 дней, через 27–28 дней; миома матки небольших размеров.

В сроке гестации 11 недель беременная перенесла коронавирусную инфекцию, лабораторно подтвержденную «положительным» ПЦР тестом на COVID-19. Пациентка отмечала заложенность носа и потерю обоняния в течение 10 дней; лечение получала симптоматическое, амбулаторно.

При скрининговом УЗ исследования (УЗИ) плода в сроке беременности 12 недель ВПР не выявлены. По результатам комбинированного скрининга пациентка не вошла в группу высокого риска по хромосомной патологии у плода. Согласно данным II УЗ скрининга, в сроке 20 недель 1 день установлена двусторонняя пиелоэктазия почек плода. Пациентка консультирована врачом-генетиком, рекомендовано продолжение беременности.

При проведении III скринингового УЗИ плода установлено: срок беременности 33 недели 1 день (по первому дню последней менструации – ПМП), 31 неделя 3 дня (по фетометрии), умеренное маловодие, синдром задержки роста плода (СЗРП) 1 степени, признаки вторичной кардиомиопатии (толщина стенок правого желудочка – 4,5 мм, левого желудочка – 4,8 мм, размеры правого предсердия – 15×15,8 мм, левого предсердия – 11,7×12,1 мм, на створках митрального клапана визуализируется гиперэхогенное нитевидное включение, провисающее в полость левого желудочка, на трикуспидальном клапане регургитация 2 степени, в полости правого желудочка визуализируется дополнительная хорда, жидкость в перикарде до 3 мм (рисунок 1).



а б

Рисунок 1 – УЗ изображение сердца плода в сроке гестации 33 недели

Примечание: а – гиперэхогенные стенки желудочков, скопление жидкости в полости перикарда; б – гиперэхогенный фокус в левом желудочке (стрелка)

Беременная была госпитализирована в УЗ «3-я городская клиническая больница им. Е.В. Клумова», где проведено клинико-лабораторное обследование и лечение согласно действующему клиническому протоколу «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии». Результаты лабораторных исследований (анализ крови общий, биохимическое исследование крови, анализ мочи общий) без патологии. Результаты бактериологического исследования на флору и чувствительность к антибиотикам из цервикального канала, прямой кишки, мочи «отрицательные». Серологическое исследование на TORCH инфекции (токсоплазмоз, цитомегаловирус, краснуха, герпес) – антитела Ig M к возбудителям инфекций «отрицательные». Диагноз заключительный при выписке: Беременность 35 недель 2 дня. Внутриутробная гипоксия плода, компенсированное состояние. Угрожающие преждевременные роды. Истмико-цервикальная недостаточность смешанного генеза. Вторичная кардиомиопатия плода. Отягощенный гинекологический анамнез (ОГА). Миома матки небольших размеров. Варикозное расширение вен нижних конечностей. Перенесенная инфекция COVID-19. Миопия слабой степени обоих глаз.

При проведении динамического УЗИ плода в сроке 35 недель (по ПМП) и в 36 недель (по ПМП) отмечен регресс кардиомиопатии. Толщина правого желудочка – 4,2 мм, левого желудочка – 4,8 мм, жидкость в перикарде до 2 мм, предсердия равновеликие, регургитация на трикуспидальном клапане 1–2 степени. Эхогенность стенок сердца и клапанов не повышена. СЗРП 1 степени. Без нарушения ФПК в 35 недель и с нарушением ФПК 1А степени в 36 недель. Правосторонняя пиелоэктазия плода (правая лоханка расширена до 7,3 мм).

В сроке беременности 36 недель 1 день у пациентки произошло преждевременное излитие околоплодных вод. Через естественные родовые пути родился живой недоношенный, крупновесный к сроку гестации мальчик с оценкой по шкале Апгар 8/8 баллов. Масса ребенка при рождении составила 2790 гр. В стационаре УЗИ сердца новорожденному не выполнялось. По данным УЗ исследования органов брюшной

полости, отмечена пиелоэктазия справа без «отрицательной» динамики. Ребенок выписан в удовлетворительном состоянии на 7-е сутки после рождения.

Мы имеем собственный опыт пренатальной диагностики и ведения беременности у женщин с перенесенной COVID-19 инфекцией в 1-м и 2-м триместрах беременности [4]. В целом мы выполнили УЗИ в динамике 296 беременным женщинам, перенесшим инфекцию COVID-19 в 1-м и 2-м триместрах беременности, и выявили у 7 (2,4%) пациенток УЗ маркеры поражения сердца плода, такие как гидроперикард (4) и гиперэхогенный фокус в желудочке (3).

Обсуждение. Согласно литературным данным, SARS-CoV-2 во время беременности способен вызывать различные типы повреждения ССС у плода. Сходство между шиповидным белком коронавируса (S-белок) и рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 типа, локализованным в кардиомиоцитах, объясняет ряд сердечно-сосудистых проявлений инфекции. Цитокиновый шторм, включающий повышенный уровень интерлекина-6 и фактора некроза опухолей альфа, системный воспалительный ответ, а также прямое повреждение миокарда обусловливает поражение ССС [1].

Cosma S. et al. (2021) сообщают о тяжелом пороке ССС у плода (асимметрия желудочков с доминированием правого желудочка, двойная верхняя полая вена и грубый дефект межпредсердной перегородки), выявленном в сроке 20 недель при УЗ-сканировании 35-летней женщины, перенесшей SARS-CoV-2 в 1-м триместре. С целью уточнения диагноза беременной был проведен амниоцентез, образец амниотической жидкости был «отрицательным» на SARS-CoV-2 и анеуплоидии [5].

Учитывая вышеизложенное, представляет интерес изучение описанных в литературе УЗ маркеров поражения ССС у инфицированных плодов.

Кардиомегалия считается наиболее частым кардиальным проявлением ВУИ. В норме сердце плода занимает не более 1/3 области грудной клетки при измерении на уровне четырехкамерного среза. Наиболее информативным показателем для оценки размеров сердца служит кардиоторакальный индекс (КТИ) – отношение окружности сердца к окружности грудной клетки, оба параметра измеряют на уровне четырехкамерного среза. Значение КТИ остается практически неизменным на протяжении всей беременности, лишь немного возрастая с 0,45 (в сроке 17 недель) до 0,50 (к концу беременности). Более того, 95-я перцентиль указанного индекса составляет около 0,52 во 2-м триместре и 0,57 – в 3-м, поэтому при оценке КТИ целесообразно пользоваться центильными таблицами.

Вторым критерием вовлеченности сердца плода в инфекционный процесс служит отклонение размеров желудочков сердца, а также толщины его стенок и перегородок от нормальных значений. Следует оценивать целостность межпредсердной и межжелудочковой перегородок и размеры сосудов сердца, для исключения таких анатомических аномалий, как септальные дефекты, стеноз легочной артерии и коарктация аорты. Визуализация кальцификатов в миокарде так же может свидетельствовать об инфицировании плода.

Наряду с патологическими размерами сердца, структурными дефектами и кальцификатами, УЗ маркером ВУИ может являться перикардиальный выпот (гидроперикард). Состояние перикардиальной полости (ПП) рекомендуется оценивать после 20-й недели гестации, в фазу диастолы сердца. Размеры ПП менее 2 мм принято считать нормальными, в свою очередь, толщина ПП равная или превышающая

указанную норму свидетельствует о формировании перикардиального выпота и может служить признаком ВУИ плода [6].

Для беременных с установленным инфекционным поражением плода или подозрением на него выявление характерных УЗ аномалий может служить вектором для коррекции тактики ведения беременности и родов, а также определения прогноза для жизни и здоровья ребёнка. В свою очередь, обнаружение УЗ маркеров ВУИ у плодов от потенциально здоровых женщин позволяет выделить этих пациентов в группу высокого риска и подобрать для них оптимальную тактику обследования.

Для достоверного и своевременного установления факта и этиологии инфицирования плода следует применять интегративный подход, который нашел свое отражение в рекомендациях ISUOG 2020 г. по УЗ-обследованию плода при высоком риске ВУИ [7].

Тем не менее применение УЗИ для установления ВУИ плода ограничено рядом факторов. Большинство поражённых плодов на УЗИ имеют нормальную анатомию. Однако отсутствие видимых структурных аномалий у плодов в группе риска по инфицированию не может служить гарантией благоприятного исхода беременности. Ряд исследователей сообщают, что при первичном УЗ сканировании аномалии ФПК могут не визуализироваться или быть малозаметными, а впоследствии проявляться очевидным мультисистемным поражением. Может наблюдаться как положительная, так и отрицательная динамика патологических изменений.

Заключение. Частота косвенных признаков ВУИ с вовлеченностью ССС при перенесенной COVID-19 во время беременности составляет 2,4%. При проведении УЗИ во 2-м и 3-м триместрах беременности у плодов с высоким риском реализации COVID-19 следует оценивать анатомию сердца и крупных сосудов для исключения кардиомегалии, отклонение анатомических параметров сердца от нормальных значений, септальных дефектов, кальцификатов миокарда, гидроперикарда и др.

При обнаружении характерных поражений плода необходимо провести инфекционный мониторинг и дифференциальную диагностику с другими вероятными инфекционными заболеваниями, в том числе TORCH инфекциями.

Беременных следует информировать о том, что инфицированный плод в ряде случаев может не иметь видимых структурных аномалий, что подтверждается нормальной УЗ-картиной во время беременности и МРТ в послеродовом периоде.

На наш взгляд, наиболее точная и своевременная диагностика инфицирования плода возможна при использоваться рекомендаций ISUOG 2020 г. по УЗ-обследованию плода при высоком риске реализации ВУИ [6].

Представленное наблюдение будет способствовать накоплению сведений о пренатальных УЗ маркерах поражения плода SARS-CoV-2, повышению эффективности своевременной диагностики этого заболевания и снижению показателей перинатальной заболеваемости и смертности.

Литература

1. Soleimani, A. Presentation and Outcome of Congenital Heart Disease During Covid-19 Pandemic: A Review / A. Soleimani, Z. Soleimani // Current Problems in Cardiology. – 2022. – Vol. 47. – iss.1. 100905.

2. Di Mascio, D. et al. Counseling in maternal-fetal medicine: SARS-CoV-2 infection in pregnancy / D. Di Mascio, D. Buca, V. Berghella, A. Khalil, G. Rizzo, A. Odibo, G. Saccone, A. Galindo, M. Liberati, F. D Antonio // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2021. – Vol. 57. – iss.5. – P. 687–697.

3. Rosen, H. et al. Fetal and perinatal outcome following first and second trimester COVID-19 infection: evidence from a prospective cohort study / H. Rosen, Y. Bart, R. Zlatkin, L. Ben-Sira, D. Ben Bashat, S. Amit, C. Cohen, G. Regev-Yochay, Y. Yinon // J Clin Med. – 2021. – Vol. 10. – iss.10, 2152.

4. Юркевич, Т.Ю. Диагностика наследственной и врожденной патологии у плодов и новорожденных от женщин, перенесших инфекцию COVID-19 в I и II триместрах беременности / Т.Ю. Юркевич, О.В. Прибушеня, Е.Л. Гасич, Е.П. Ринкевич // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2022. – Том 12. – № 1. – С.109–119.

5. Cosma, S. et al. Prenatal biochemical and ultrasound markers in COVID-19 pregnant patients: a prospective case-control study / S. Cosma, A. R. Carosso, F. Borella, J. Cusato, M. Bovetti, F. Bevilacqua, M. Carosso, F. Gervasoni, A. Sciarrone, L. Marozio, A. Revelli, A. Rolfo, C. Filippini, V. Ghisetti, G. Di Perri, C. Benedetto // Diagnostics. – 2021. – Vol. 11. – iss.3, 398.

6. Crino Jude, P. et al. Ultrasound findings associated with antepartum viral infection / Jude P. Crino, Rita W. Driggers // Clin Obstet Gynecol. – 2018. – Vol. 61. – iss.1. – P. 106–121.

7. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in congenital infection // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2020. – Vol. 56. – iss.1. – P. 128–151.

A CASE OF PRENATAL DIAGNOSTICS OF FETAL INFECTION WITH A NEW STRAIN OF SARS-COV-2

Karbanovich V.O.[1], Pribushenya O.V.[1,2], Yurkevich T.Y.[2]

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

Ultrasound (US) diagnostics is a highly informative and safe method for detection of congenital fetal malformations, evaluation of the fetoplacental complex, as well as an auxiliary tool for performing a number of invasive medical and diagnostic procedures.

In the context of SARS-CoV-2 infection, which was declared as a pandemic, numerous cohort studies and systematic reviews have evaluated the impact of SARS-CoV-2 on maternal and perinatal outcomes, which varies from no effect on pregnancy to its loss, congenital viral infection and various obstetric complications.

SARS-CoV-2 has a tropism for cardiomyocytes and may cause various types of cardiovascular involvement in infected subject [1].

This article presents a clinical case of prenatal diagnosed fetal infection with SARS-CoV-2 at 33 weeks 1 day, which manifested by fetal cardiomyopathy and pericarditis, and a numerous of pathological obstetric conditions.

Revealing the typical US markers of cardiovascular lesions in fetuses from mothers infected by SARS-CoV-2 will improve the prenatal diagnosis of fetal infection, as well as optimize the management of pregnancy and childbirth in this group of patients.

Keywords: congenital infection, SARS-CoV-2, COVID-19, congenital heart defects, cardiomyopathies.

Поступила 17.10.2022

УДК 617.7-007.21-07-092

МИКРОФТАЛЬМИЯ И АНОФТАЛЬМИЯ: ПАТОГЕНЕЗ, МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ, ДИАГНОСТИКА

Колодко И.В., Гусина А.А.

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

Резюме: в статье приведен анализ данных литературы, касающейся этиологии, патогенеза, клинических проявлений, и диагностики пациентов с микрофтальмией и анофтальмией.

Ключевые слова: микрофтальмия, анофтальмия, гены *SOX2, OTX2*.

Цель исследования: описать современные представления об этиологии, патогенезе, клинических проявлениях и диагностике микрофтальмии и анофтальмии.

Введение. Формирование глаз является результатом скоординированных процессов индукции и дифференцировки во время эмбриогенеза. Нарушение этих событий может вызвать структурные дефекты глаза, такие как анофтальмия и микрофтальмия (А/М). А/М может быть изолированной или сочетаться с другими системными аномалиями. Описано более 30 генов, мутации в которых ассоциируются с А/М, также существует ряд синдромов, обусловленных генными и хромосомными мутациями, включающих А/М, как часть более широкого фенотипа. Для анализа генов, ассоциированных с развитием А/М, с целью установления причины развития патологии наиболее эффективным считается использование полноэкзомного/геномного секвенирования. Однако, несмотря на тестирование экзона/генома, более чем у половины пациентов генетическая причина А/М остается не установленной. Интерпретация патогенности выявленных вариантов и медико-генетическое консультирование при А/М представляет сложную задачу, особенно с учетом возможности мозаицизма.

Анофтальмия и микрофтальмия являются наиболее тяжелыми аномалиями развития глаз и часто являются причиной тяжелых нарушений зрения. Доля А/М в структуре патологии органа зрения у детей составляет 3–12 % [1], в случаях колобоматозной микрофтальмии – 20% [2]. А/М может быть односторонней или двусторонней, при этом в случае односторонней формы один глаз может быть сформирован правильно или может иметь место различная патология, например, катаракта или колобома.

Понятие анофтальмия соответствует полному отсутствию какой-либо ткани глаза или связанных с ней структур. Термин «клиническая анофтальмия» используется, когда видимые глазные структуры отсутствуют, хотя гистологически может присутствовать обнаруживаемый остаток ткани. Термин микрофтальмия относится к уменьшению размера глаза. Хотя микрофтальмия может предполагаться при осмотре, диагноз подтверждается в том случае, если осевая длина глаза более чем на два стандартных отклонения (SD) меньше среднего значения для населения с поправкой на возраст: <21 мм у взрослых и <14 мм у новорожденных. Тяжелая форма микрофтальмии

диагностируется, если диаметр роговицы менее 4 мм, а общая осевая длина глаза <10 мм при рождении или <12 мм в возрасте старше 1 года [3].

Различают изолированную и комплексную микрофтальмию. Изолированная микрофтальмия – патология, при которой глаз уменьшен в размере, но анатомически не изменен. Комплексная микрофтальмия – состояние, при котором данная патология сочетается с аномалиями переднего (аномалия Аксенфельда-Ригера, аномалия Петерса, склерокорнеа, катаракта) или заднего сегмента глаза (персистенция примитивного стекловидного тела, хориоретинальная колобома, дисплазия сетчатки). Сочетание микрофтальмии с дефектом закрытия зрительной щели называют колобоматозной микрофтальмией.

Микрофтальмия также может ассоциироваться с первичной врожденной афакией (отсутствием хрусталика). При афакии также могут наблюдаться другие серьезные аномалии глаза, в частности, склерокорнеа или микрокорнеа.

А/М можно обнаружить пренатально во втором или третьем триместре беременности с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) с высоким разрешением. Тем не менее даже опытные специалисты УЗИ могут пропустить глазные аномалии, поскольку рутинное сканирование часто не включает в себя детальную диагностику органа зрения. После рождения А/М обычно диагностируется при клиническом офтальмологическом осмотре. Для оценки прогноза заболевания необходимо проведение УЗИ для определения осевой длины и внутренней структуры глаза, а также электрофизиологические исследования для уточнения степени нарушений зрения. Также диагностика включает в себя определение любых сопутствующих состояний или идентифицируемых синдромов. Последствия для пациента с микрофтальмией зависит от конкретного типа данной патологии: является ли микрофтальмия изолированной или комплексной и односторонней или двухсторонней. В частности, установлено, что нарушения зрения у пациентов с микрофтальмией отмечались в 83% случаев, а у пациентов с колобоматозной микрофтальмией – в 93% случаев [4].

Мутации генов *SOX2* и *OTX2* при микрофтальмии и анофтальмии.

Ген *SOX2* кодирует фактор транскрипции, который экспрессируется во время развития глаза. Его роль в развитии А/М была впервые показана у пациента с делецией ~740 т.п.н. на хромосоме 3, которая включала *SOX2* [5]. Впоследствии гетерозиготные мутации этого гена были идентифицированы еще у нескольких пациентов [6]. С тех пор было показано, что мутации в гене *SOX2* в гетерозиготном состоянии присутствуют у 10–15% пациентов с А/М, т.е. являются наиболее распространенной генетической причиной данной патологии. Описано более 100 различных нонсенс и миссенс-мутаций гена *SOX2*. Делеции *SOX2* также часты и составляют 25–50% патогенных аллелей, идентифицированных в этом гене [7]. Фенотипы, связанные с мутациями в *SOX2,* включают в себя аномалии развития глаз (как правило, тяжелые и двусторонние), задержку психомоторного развития, судороги, перивентрикулярные гетеротопии, аномалии гиппокампа и гипофиза, задержку роста и физического развития, пороки почек и половых органов, а также некоторые незначительные черепно-лицевые дисморфии [6]. Позже стало известно, что мутации *SOX2* также могут вызывать синдромальную форму А/М, синдром «анофтальмия-пищевод-гениталии» (AEG) [8].

Спектр пороков развития органа зрения, связанных с *SOX2,* постепенно расширяется, у пациентов также описывают менее тяжелые фенотипы, включая

изменения в структуре или размерах сетчатки, колобомы, гипоплазию радужной оболочки, а в некоторых случаях глазные аномалии вовсе отсутствуют [9]. В одном случае при наличии нонсенс-мутации был диагностирован несиндромальный гипогонадотропный гипогонадизм и судорожные припадки при отсутствии очевидных пороков глаз, за исключением снижения толщины слоя нервных волокон сетчатки [10]. Также мутации в *SOX2* могут быть причиной возникновения нейродегенеративных заболеваний [11]. Самыми распространенными экстраокулярными признаками, ассоциированными с мутациями в гене *SOX2,* являются задержка психомоторного развития (от легкой до тяжелой степени), поражение головного мозга (вентрикуломегалия, гипоплазия мозолистого тела), гипогонадизм и задержка роста. В редких случаях у пациентов может также наблюдаться атрезия пищевода [12], иногда как часть синдрома AEG. В 2009 г. Schneider A. и соавторы предположили существование определенной корреляции между типом мутаций в гене *SOX2* и тяжестью клинических проявлений [13], однако в дальнейшем стало очевидно, что пациенты со сходными мутациям имеют различные по степени выраженности симптомы поражения глаз и других органов, кроме того, часто отмечается внутрисемейная клиническая вариабельность [9]. Тип наследования A/M, обусловленной мутациями в *SOX2*, аутосомно-доминантный, сообщалось также о случаях герминального мозаицизма [9].

Ген *OTX2* кодирует фактор транскрипции, участвующий в формировании множества глазных структур, и экспрессируется во время дифференцировки сетчатки [14]. Мутации в *OTX2* обнаруживаются у 0,7–10% пациентов с диагнозом A/M [15]. Описано более 70 различных генетических изменений [16], включая патогенные нонсенс- и миссенс-мутации, а также делеции [12].

Фенотипические проявления со стороны глаз у пациентов с мутациями в *OTX2* сильно варьируют даже в пределах одной семьи: от двустороннего анофтальма вплоть до полного отсутствия пороков развития глаз [12], что делает медико-генетическое консультирование таких случаев очень сложной задачей. Другие аномалии могут включать колобомы (радужной оболочки и/или сетчатки), катаракту и склерокорнеа. У носителей мутаций также отмечены умственная отсталость, задержка роста, психомоторного и физического развития, поражение гипофиза, глухота [17]. Мутации *OTX2* были описаны и у некоторых пациентов с изолированным гипопитуитаризмом [18]. Кроме того, были идентифицированы патогенные варианты этого гена при агнатии [19]. Характер наследования фенотипических признаков, обусловленных мутациями *OTX2* аутосомно-доминантный с неполной пенетрантностью, примерно 50% случаев заболевнаий, обусловлены мутациями de novo. Случаи мозаицизма зародышевой линии также хорошо известны [17].

Заключение. Мутации в генах *SOX2* и *OTX2* – относительно частая причина A/M. Пороки развития органа зрения у носителей мутаций в этих генах часто сочетаются с задержкой психомоторного развития и умственной отсталостью, задержкой роста и физического развития, аномалиями других органов.

Литература

1. Llorente-Gonzalez, S., Peralta-Calvo, J., Abelairas-Gomez, J.M. Congenital anophthalmia and microphthalmia: epidemiology and orbitofacial rehabilitation. – 2011. – Clin Ophthalmol 5:1759–1765.

2. Shah, S.P., Taylor, A.E., Sowden, J.C., Ragge, N.K., Russell-Eggitt, I., Rahi, J.S., Gilbert, C.E., Surveillance of Eye Anomalies Special Interest Group (2011b) Anophthalmos, microphthalmos, and typical coloboma in the United Kingdom: a prospective study of incidence and risk. Investig Ophthalmol Vis Sci 52:558–564.

3. Verma, AS, Fitzpatrick, D.R. (2007) Anophthalmia and microphthalmia. Orphanet J Rare Dis 2:47.

4. Shah, S.P., Taylor, A.E., Sowden, J.C., Ragge, N.K., Russell-Eggitt, I., Rahi, J.S., Gilbert, C.E., Surveillance of Eye Anomalies Special Interest Group (2011b) Anophthalmos, microphthalmos, and typical coloboma in the United Kingdom: a prospective study of incidence and risk. Investig Ophthalmol Vis Sci 52:558–564.

5. Fantes, J., Ragge, N.K., Lynch, S.A., McGill, N.I., Collin, J.R., Howard-Peebles, P.N., Hayward, C., Vivian, A.J., Williamson, K., van Heyningen, V., FitzPatrick, D.R. Mutations in SOX2 cause anophthalmia // Nat Genet. – 2003. – 33:461–463.

6. Ragge, N.K., Lorenz, B., Schneider, A., Bushby, K., de Sanctis, L., de Sanctis, U., Salt, A. Collin, J.R., Vivian, A.J., Free, S.L., Thompson, P., Williamson, K.A., Sisodiya, S.M., van Heyningen, V., Fitzpatrick, D.R. SOX2 anophthalmia syndrome // Am J Med Genet A. – 2005b. – 135:1–7 (discussion 8).

7. Bakrania, P., Robinson, D.O., Bunyan, D.J., Salt, A., Martin, A., Crolla, J.A., Wyatt, A., Fielder, A., Ainsworth, J., Moore, A., Read, S., Uddin, J., Laws, D., Pascuel-Salcedo, D., Ayuso, C., Allen, L., Collin, J.R., Ragge, N.K. SOX2 anophthalmia syndrome: 12 new cases demonstrating broader phenotype and high frequency of large gene deletions. Br J Ophthalmol. – 2007. – 91:1471–1476.

8. Williamson, K.A., Hever, A.M., Rainger, J., Rogers, R.C., Magee, A., Fiedler, Z., Keng, W.T., Sharkey, F.H., McGill, N., Hill, C.J., Schneider, A., Messina, M., Turnpenny, P.D., Fantes, J.A., van Heyningen, V., FitzPatrick, D.R. Mutations in SOX2 cause anophthalmia–esophageal–genital (AEG) syndrome // Hum Mol Genet. – 2006. – 15:1413–142.

9. Chassaing, N., Gilbert-Dussardier, B., Nicot, F., Fermeaux, V., EnchaRazavi, F., Fiorenza, M., Toutain, A., Calvas, P. Germinal mosaicism and familial recurrence of a SOX2 mutation with highly variable phenotypic expression extending from AEG syndrome to absence of ocular involvement // Am J Med Genet A. – 2007. – 143:289–291.

10. Shima, H., Ishii, A., Wada, Y., Kizawa, J., Yokoi, T., Azuma, N., Matsubara, Y., Suzuki, E., Nakamura, A., Narumi, S., Fukami, M. SOX2 nonsense mutation in a patient clinically diagnosed with nonsyndromic hypogonadotropic hypogonadism // Endocr J. – 2017. – 64:813– 817.

11. Ferri, A.L., Cavallaro, M., Braida, D., Di Cristofano, A., Canta, A., Vezzani, A., Ottolenghi, S., Pandolfi, P.P., Sala, M., DeBiasi, S., Nicolis, S.K. Sox2 deficiency causes neurodegeneration and impaired neurogenesis in the adult mouse brain // Development. – 2004 Aug. – 131(15):3805-19. – doi: 10.1242/dev.01204. – Epub 2004 Jul 7. PMID: 15240551.

12. Chassaing, N., Causse, A., Vigouroux, A., Delahaye, A., Alessandri, J.L., Boespflug-Tanguy, O., Boute-Benejean, O., Dollfus, H., DubanBedu, B., Gilbert-Dussardier, B., Giuliano, F., Gonzales, M., HolderEspinasse, M., Isidor, B., Jacquemont, M.L., Lacombe, D., MartinCoignard, D., Mathieu-Dramard, M., Odent, S., Picone, O. Pinson, L., Quelin, C., Sigaudy, S., Toutain, A., Thauvin-Robinet, C., Kaplan, J., Calvas, P. Molecular findings and clinical data in a cohort of 150 patients with anophthalmia/microphthalmia // Clin Genet. – 2014. – 86:326–334.

13. Schneider, A., Bardakjian, T., Reis, L.M., Tyler, R.C., Semina, E.V. Novel SOX2 mutations and genotype–phenotype correlation in anophthalmia and microphthalmia // Am J Med Genet A. – 2009. – 149A: 2706–2715.

14. Hever, A.M., Williamson, K.A., van Heyningen, V. Developmental malformations of the eye: the role of PAX6, SOX2 and OTX2 // Clin Genet. – 2006. – 69:459–470.

15. Gerth-Kahlert, C., Williamson, K., Ansari, M., Rainger, J.K., Hingst, V. Zimmermann T., Tech, S., Guthoff, R.F., van Heyningen, V., FitzPatrick, D.R Clinical and mutation analysis of 51 probands with anophthalmia and/or severe microphthalmia from a single center // Mol Genet Genomic Med. – 2013. – 1:15–31.

16. Stenson, P.D., Mort, M., Ball, E.V., Evans, K., Hayden, M., Heywood, S. Hussain, M. Phillips, A.D., Cooper, D.N. The Human Gene Mutation Database: towards a comprehensive repository of inherited mutation data for medical research, genetic diagnosis and nextgeneration sequencing studie // Hum Genet. – 2017. – 136:665–677.

17. Ragge, N.K., Brown, A.G., Poloschek, C.M., Lorenz, B., Henderson, R.A., Clarke, M.P., Russell-Eggitt, I., Fielder, A., Gerrelli, D., MartinezBarbera, J.P., Ruddle, P., Hurst, J., Collin, J.R., Salt, A., Cooper, S.T., Thompson, P.J., Sisodiya, S.M., Williamson, K.A., Fitzpatrick, D.R., van Heyningen, V., Hanson, I.M. Heterozygous mutations of OTX2 cause severe ocular malformations // Am J Hum Genet. – 2005a. – 76:1008–1022.

18. Tajima, T., Ishizu, K., Nakamura, A. Molecular and clinical findings in patients with LHX4 and OTX2 mutations // Clin Pediatr Endocrinol. – 2013. – 22:15–23.

19. Chassaing, N., Sorrentino, S., Davis, E.E., Martin-Coignard, D., Iacovelli, A., Paznekas, W., Webb, B.D., Faye-Petersen, O., Encha-Razavi, F., Lequeux, L., Vigouroux, A., Yesilyurt, A., Boyadjiev, S.A., Kayserili, H., Loget, P., Carles, D., Sergi, C., Puvabanditsin, S., Chen, C.P., Etchevers, H.C., Katsanis, N., Merce,r C.L., Calvas, P., Jabs, E.W. OTX2 mutations contribute to the otocephaly–dysgnathia complex // J Med Genet. – 2012. – 49:373–379.

MICROPHTHALMIA AND ANOPHTHALMIA: PATHOGENESIS, MOLECULAR FEATURES, DIAGNOSIS

Kolodko I.V., Gusina A.A.

State institution «Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child», Minsk, Belarus

The article presents an analysis of literature data concerning the etiology, pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis of patients with microphthalmia and anophthalmia.

Key words: microphthalmia, anophthalmia, SOX2, OTX2 genes.

Поступила 20.09.2022

УДК 616-039.49:575.224.232]:616-053.13-07

ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА ВОЛЬФА-ХИРШХОРНА

Лазаревич А.А., Венчикова Н.А., Тарлецкая О.А., Шепелевич Т.А., Крицкая Т.М., Громыко О.А., Пищик Н.В., Хурс О.М.

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

Резюме. Представлены наблюдения синдрома Вольфа-Хиршхорна (СВХ), диагностированные пренатально. Описаны основные пренатальные и патоморфологические признаки, цитогенетические, молекулярно-цитогенетические характеристики.

СВХ можно заподозрить пренатально при наличии симметричной задержки внутриутробного развития (ЗВУР) плода в сочетании с гипоплазией носовой кости и аномалиями лица. Показана необходимость детальной ультразвуковой оценки орофациальной области и почек в случае подозрения на ЗВУР плода. При проведении инвазивной пренатальной диагностики определена необходимость обязательного параллельного использования цитогенетического (GTG-banding) и молекулярных (FISH, MLPA) методов, что позволит идентифицировать как макро- так и микроделеции 4p.

Ключевые слова: делеция 4p, синдром Вольфа-Хиршхорна, ультразвуковая диагностика.

Введение. СВХ – это хромосомное заболевание, впервые описанное K. Hirschhorn и H. Cooper в 1961 году [1].

Частота встречаемости СВХ составляет 1:20 000 живорождений, соотношение женского к мужскому полу – 2:1. Этиология заболевания связана с частичной делецией короткого плеча хромосомы 4, региона 4p16.3. В большинстве случаев (87%) – это спородические делеции, преимущественно отцовского происхождения. В 13% они являются следствием наличия в кариотипе родителя сбалансированной транслокации. Размеры делеции вариабельны от небольших субтеломерных до половины дистальной части короткого плеча хромосомы 4 [2].

Заболевание отличается высокой летальностью, особенно в раннем возрасте. В первые 2 года жизни умирают около 35% пациентов. Выжившие дети имеют грубую задержку психо-моторного и речевого развитии. Максимальная продолжительность жизни пациентов составляет 26 лет. Таким образом, важным является возможность пренатальной диагностики СВХ [2].

СВХ характеризуется задержкой внутриутробного развития (ЗВУР), нарушением интеллектуального развития, микроцефалией, характерными лицевыми дисморфиями (гипертелоризм, высокие дугообразные брови, широкая выступающая переносица в виде «шлема греческого воина»), расщелиной губы и/или неба, пороками развития зрительного анализатора (колобомы различной локализации), возможны септальные дефекты сердца [3].

Мы представляем 3 случая пренатально диагностированного СВХ.

Цель исследования: представить случаи СВХ с целью повышения качества ранней пренатальной диагностики хромосомных болезней с тяжелым нарушением интеллектуального развития.

Материалы и методы исследования. Ультразвуковое исследование (УЗИ) проводилось в отделении пренатальной диагностики «РНПЦ «Мать и дитя» на аппаратах Voluson 730 Expert с использованием трансабдоминального (4–8 МГц) датчика. Выполнены стандартный анализ кариотипа плода на дифференциально окрашенных хромосомах (GTG-banding) и молекулярно-цитогенетическая диагностика методом FISH (флуоресцентной in situ гибридизации) для установления микроделеции 4p16.3. После прерывания беременности по медико-генетическим показаниям проведено патоморфологическое исследование плодов.

Результаты исследования и обсуждение. Результаты ультразвукового, биохимического, цитогенетического, молекулярно-цитогенетического и морфологического исследований трех случаев СВХ представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Результаты исследований пренатально диагностированных случаев СВХ у плодов

Показатели	Наблюдение Б-1	Наблюдение А-2	Наблюдение С-3
Возраст супругов (жен; муж).	33; 34	34; 33	35; 42
Кариотип супругов (жен; муж).	46,XX; 46,XY	46,XX; 46,XY	46,XX; 46,XY
Акушерский анамнез	Б2; Р1	Б2; Р1	Б5; Р2
Данные УЗИ 1-го триместра	КТР 63 мм (12,5 недель) ТВП 1,6 мм (1,22 МоМ)	КТР 57 мм (12,2 недель) ТВП 1,2 мм (0,99 МоМ)	КТР 46,5 мм (11,3 недель), ТВП 0,9 мм (0,89 МоМ)

Продолжение таблицы 1

Показатели	Наблюдение Б-1	Наблюдение А-2	Наблюдение С-3
Данные биохимического скрининга 1 триместра	a-FP 7,38 МЕ/мл (0,5 МоМ) Free-bhCG 9,11 МЕ/мл (0,23 МоМ) PAPP_A 666,150 МЕ/мл (0,21 МоМ) Риск по с.Дауна 1:1837; с.Эдвардса 1:286 (высокий); с.Патау 1:787 (высокий)	a-FP 23,28 МЕ/мл (1,68 МоМ) Free-bhCG 8,41 МЕ/мл (0,18 МоМ) PAPP_A 830,42 МЕ/мл (0,18 МоМ) Риск по с.Дауна 1:28836; с.Эдвардса 1:31 (высокий); с.Патау 1:71 (высокий)	Биохимический скрининг не проведен Риск по с.Дауна с учетом возраста 1:274(высокий)
Данные УЗИ 2-го триместра	19,5 недель. Риск по ЗВУР, лицевые дисморфии, ВПС: персистирующая верхняя полая вена (ПВПВ), гидроторакс слева, сколиоз.	17,1 недель. Риск по ЗВУР, лицевые дисморфии: гипоплазия носовой кости, риск по расщелине неба.	19,4 недель. Риск по ЗВУР, двусторонняя косолапость.
Кариотип плода (GTG-banding)	46,XY,del(4)(p15.2) (клетки амниотической жидкости)	mos46,XX,del(4)(p16.1)[44]/ 46,XX,add(4)(p16.1)[6] (клетки ворсин хориона) 46,XX,del(4)(p16.1) (клетки амниотической жидкости)	46,XY (клетки амниотической жидкости)
Кариотип плода (FISH)	Исследование не проводилось	46,XX.ish del(4)(p16.3) (WHSC1-) (выявлена микроделеция в локусе 4p16.3)	46,XY.ish del(4)(p16.3 p16.3) (WHSC1-) (выявлена микроделеция в локусе 4p16.3)
Патоморфологическое заключение	ЛД: гипертелоризм, высокие дугообразные брови, широкая выступающая переносица, микроретрогнатия, расщелина мягкого неба. ВПС (ПВПВ), гипоплазия легких, гипоплазия почек, кольцевая поджелудочная железа.	ЛД: гипертелоризм, высокие дугообразные брови, широкая выступающая переносица, микроретрогнатия, расщелина неба. ВПС (правая аберрантная подключичная артерия), гипоплазия легких, гипоплазия почек.	ЛД: гипертелоризм, высокие дугообразные брови, широкая выступающая переносица, микроретрогнатия, расщелина неба. Гипоплазия легких, гипоплазия почек, двусторонняя косолапость.

Примечание: Б2 – количество беременностей, Р1 – количесто родов, КТР – копчико-теменной размер, ТВП – толщина воротникового пространства, a-FP – альфа фетопротеин, Free-bhCG – свободная b-субъединица хорионического гонадотропина человека, PAPP_A – ассоциированный с беременностью плазменный белок, ВПС – врожденный порок сердца, ПВПВ – персистирующая верхняя полая вена, ЛД – лицевые дисморфии.

Как видно из таблицы 1, все беременные попали в группу высокого риска по хромосомной патологии у плода по результатам популяционного комбинированного скрининга 1-го триместра. Отмечено значительное снижение (0,2 и менее МоМ) ассоциированного с беременностью плазменного белка (PAPP-A) и свободной b-субъединицы хорионического гонадотропина человека (Free-bhCG) при относительно

нормальной концентрации альфа фетопротеина (a-FP). Подобное соотношение сывороточных маркеров наблюдается при синдроме Эдварда. При этом, по данным УЗИ в 1 триместре, врожденных пороков развития, характерных для трисомии 18, не выявлено. Беременность была пролонгирована до 2-го триместра во всех случаях.

В литературе представлено небольшое количество наблюдений пренатальной диагностики СВХ до 22 недель гестации. Xing с соавт. [4] описали 37 таких случаев. Общими сонографическими проявлениями явились: ЗВУР (97,7%), лицевые дисморфии (82,9%), гипоплазия почек (36,2%), ВПС (29,8%), расщелина губы и неба (25,5%), пороки головного мозга (25,5%), скелетные аномалии (21,3%) и увеличение толщины воротниковой пространства (19%).

Анализ наших результатов показал, что во всех случаях при УЗИ во 2-м триместре беременности отмечен только риск по ЗВУР. Simonini с соавт. [4] оценивая биометрию 8 плодов с СВХ более одного раза во время беременности так же описывали, что бипариетальный диаметр, лобно-затылочный диаметр, окружность головы, окружность живота, длина бедренной кости хотя и имели задержку роста на 1–1,5 недели, но находились на одном и том же уровне центильных кривых в динамике. Таким образом, ЗВУР может быть легкой степени.

Особенности лица, характерные для СВХ, не всегда очевидны в пренатальном периоде. Так, анатомические дефекты, указывающие на лицевые дисморфии в нашем 3-м случае, не были отмечены при УЗИ. Однако фенотипические особенности, расщелина неба с микроретрогнатией были диагностированы патоморфологически во всех наблюдениях.

Гипоплазия почек также была установлена во всех случаях по данным патоморфологического исследования, но не выявлена при УЗИ.

ВПС при СВХ, как правило, представлены малыми дефектами межжелудочковой/межпредсерной перегородок (ДМЖП/ДМПП) или правой аберрантной подключичной артерией, которые сложно визуализировать пренатально. В нашем 1-м наблюдении ВПС – ПВПВ, выявлен пренатально, во 2-м наблюдении ВПС – правая аберрантная подключичная артерия, был диагностирован при патоморфлогическом исследовании.

Оценка носовой кости и профиля плода были важными аспектами нашего исследования (рисунок 1). Гипоплазия или отсутствие носовой кости наблюдались в 2-х случаях.

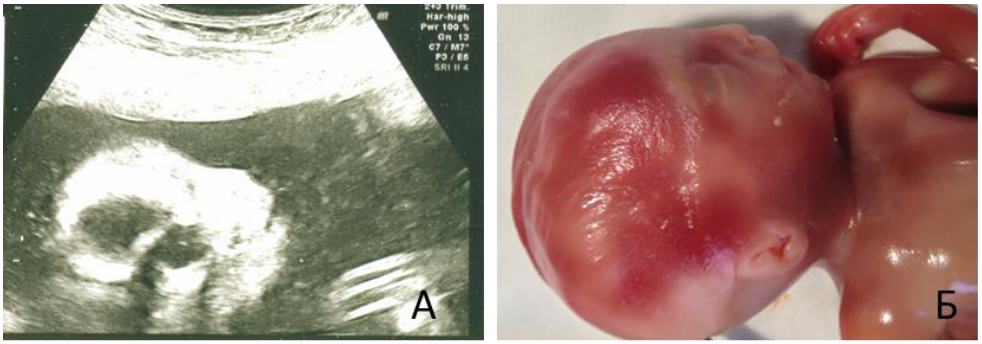


Рисунок 1 – Профиль плода с синдромом Вольфа-Хиршхорна
А – ультразвуковое изображение профиля плода (саггитальный срез), Б – профиль плода (морфологический макропрепарат): широкая, выступающая переносица в виде «шлема греческого воина»

Таким образом, пренатальная диагностика СВХ затруднена из-за неспецифических ультразвуковых признаков. Тем не менее сочетание различных ультразвуковых проявлений является ключом к правильному выбору метода лабораторного исследования.

Частота обнаружения делеции 4p по результатам стандартного анализа кариотипа составляет около 50–60% [5]. В нашем 3-м наблюдении при стандартном кариотипировании был получен нормальный кариотип. Чувствительность FISH составляет 95%. В качестве альтернативы может использоваться метод мультиплексной лигированной зависимой амплификации зондов (MLPA), с помощью которого также можно идентифицировать микроделеции [6].

В настоящее время методом выбора является хромосомный микроматричный анализ. Стоит отметить, что неинвазивное пренатальное тестирование (NIPT) все чаще используется для скрининга микроделеций/дупликаций [7].

Заключение. СВХ можно заподозрить при пренатальном УЗИ в случаях наличия симметричной ЗВУР в сочетании с гипоплазией носовой кости и особенностями (дисморизми) лица. Детальная ультразвуковая оценка орофациальной области и почек в случае подозрения на ЗВУР плода позволит улучшить пренатальную диагностику СВХ. При проведении инвазивной пренатальной диагностики определена необходимость обязательного параллельного использования цитогенетического (GTG-banding) и молекулярных (FISH, MLPA) методов, что позволит идентифицировать как макро-, так и микроделеции 4p.

Литература

1. Prenatal diagnosis of a 1.6-Mb 4p16.3 interstitial microdeletion encompassing FGFRL1 and TACC3 associated with bilateral cleft lip and palate of Wolf-Hirschhorn syndrome facial dysmorphism and short long bones / Chih-Ping Chen [et al.] // Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology– 2017. – Vol. 56. – № 6. – P. 821–826.

2. Wolf–Hirschhorn syndrome: Prenatal diagnosis and molecular cytogenetic characterization of a *de novo* distal deletion of 4p (4p16.1 → pter) in a fetus with facial cleft and preaxial polydactyly bones / Chih-Ping Chen [et al.] // Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2020. – Vol. 53. – № 3. – P. 425–431.

3. Prenatal diagnosis of Wolf-Hirschhorn syndrome: Ultrasonography and molecular karyotyping results / Zhen L, [et al.] // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2018. – Vol. 225. – P. 19–21.

4. Prenatal diagnosis of Wolf-Hirschhorn syndrome: from ultrasound findings, diagnostic technology to genetic counseling. / Xing Y [et al.] // Arch Gynecol Obstet. – 2018. – Vol. 298. – № 2. – P. 289–295.

5. Prenatal sonographic findings in confirmed cases of Wolf-Hirschhorn syndrome / Simonini C. [et al.] // BMC Pregnancy Childbirth. – 2022. – Vol. 327. – №1. – P. 1–8.

6. Clinical and genetic characterization of ten Egyptian patients with Wolf-Hirschhorn syndrome and review of literature/ Mona K Mekkawy [et al.] // Mol Genet Genomic Med. – 2021. – Vol. 9. – № 2. – P. 1546–1550.

7. Non-invasive prenatal testing (NIPT) by low coverage genomic sequencing: Detection limits of screened chromosomal microdeletions / Kucharik M[et al] // PloS One. – 2020. – Vol. 15. – № 8. – P.e0238245.

PRENATAL DIAGNOSIS OF WOLF-HIRSCHHORN SYNDROME

Lazarevich A.A., Venchikova N.A., Tarletskaya O.A., Shepelevich T.A., Kritskaja T.M.,` Gromyko O.A., Pishchik N.V., Khurs O.M.

State institution «Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child», Minsk, Belarus

Phenotypic and cytogenetic characterization of a rare syndrome microdeletion 4p. The clinical features were compared with previous repouts on similar cases in the literature.

We present 3 cases hrenatal diagnosis of Wolf-Hirschhorn syndrome. The main prenatal manifestations, pathomorphological signs, cytogenetic, molecular cytogenetic characteristics are described. Wolff-Hirschhorn syndrome can be suspected prenatally in the presence of symmetrical intrauterine growth retardation of the fetus in association with nasal bone hypoplasia and facial abnormalities. The need for a detailed ultrasound assessment of the orofacial region and kidneys in case of suspected fetal symmetrical intrauterine growth retardation is shown. When carrying out invasive prenatal diagnostics, the need for the mandatory parallel use of cytogenetic (GTG-banding) and molecular cytogenetic (FISH, MLPA) methods was determined, which will make it possible to identify microdeletions that are not detected by standard karyotyping.

Key words: 4p deletion, Wolf-Hirschhorn syndrome, ultrasound signs.

Поступила 18.08.2022

УДК 616.12-006.327:618.33]:618.393

ФИБРОМА СЕРДЦА У ПЛОДА, АБОРТИРОВАННОГО ВО ВТОРОМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Новикова И.В., Венчикова Н.А.

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

Резюме. Представлено описание случая пренатальной диагностики опухоли сердца, расцененной как рабдомиома. При ультразвуковом исследовании в 21 неделю 2 дня гестации в области верхушки сердца плода определялось объемное округлое образование повышенной эхогенности размером 36×30,4×31 мм. Беременность прервана по решению супругов. При гистопатологическом исследовании выявлены характерные признаки фибромы сердца.

Ключевые слова: фиброма сердца, пренатальная диагностика, морфологические проявления.

Введение. Фиброма сердца – доброкачественная опухоль, происходящая из фибробластов, часто развивается в свободной стенке левого или правого желудочков и межжелудочковой перегородке, изредка – в предсердиях. Фиброма сердца – вторая или третья наиболее частая первичная опухоль сердца – 6–25% [1, 2], почти всегда одиночная. В отличие от рабдомиомы, фиброма спонтанно не регрессирует.

В неонатальный период проявляется кардиомегалией, шумами в сердце, респираторным дистрессом, цианозом, аритмией, сердечной недостаточностью или комбинацией этих признаков. Большинство детей с фибромой сердца в возрасте до 1 года умирают из-за нарушения гемодинамики и аритмий, которые приводят к сердечной недостаточности, синкопальным приступам и внезапной сердечной смерти [1].

У 3–5% пациентов фиброма сердца ассоциирована с синдромом Горлина, аутосомно-доминантным заболеванием, вызываемым мутацией PTCH1 гена, характеризующимся базальноклеточным невусом, необычными опухолями мозга, скелетными аномалиями и макроцефалией [3].

Описания пренатальной диагностики фибромы сердца редки [2, 4–11]. Приводим собственное наблюдение фибромы сердца у плода, абортированного во II триместре беременности.

Материал и методы исследования. Объектом исследования послужил плод с опухолью сердца, абортированный во II триместре беременности в г. Минске в рамках программы популяционного пренатального скрининга. Ультразвуковое исследование (УЗИ) осуществляли с помощью ультразвукового аппарата Voluson 730 Expert (GE, США) с трансабдоминальным конвексным датчиком 4–8 MHz и трансвагинальным 4–9 MHz с режимами трехмерной реконструкции.

Вскрытие сердца производили без предварительной фиксации посредством последовательной микродиссекции, позволяющей оценить внутреннюю поверхность обоих желудочков, двустворчатый, трехстворчатый и полулунные клапаны. Гистологическое исследование проводилось по стандартной методике. Срезы парафиновых блоков окрашивали гематоксилином и эозином.

Результаты исследования и их обсуждение. Беременная Б., 28 лет. Брак неродственный. У женщины – бронхиальная астма, наследственная тромбофилия. Настоящая беременность пятая, первые три – были неразвивающимися, 4-я – закончилась рождением здорового ребенка. При первом УЗИ в региональном медицинском центре в 11 недель 6 дней пороков выявлено не было. При втором УЗИ в том же центре установлено объемное образование сердца, расцененное как тератома сердца. При контрольном УЗИ в 21 неделю 2 дня гестации в отделении пренатальной диагностики РНПЦ «Мать и дитя» в области верхушки сердца, заполняя полностью межжелудочковую перегородку, стенку левого, правого желудочков и перикард, определялось объемное, округлое образование повышенной эхогенности размером 36×30,4×31 мм (рисунок 1).

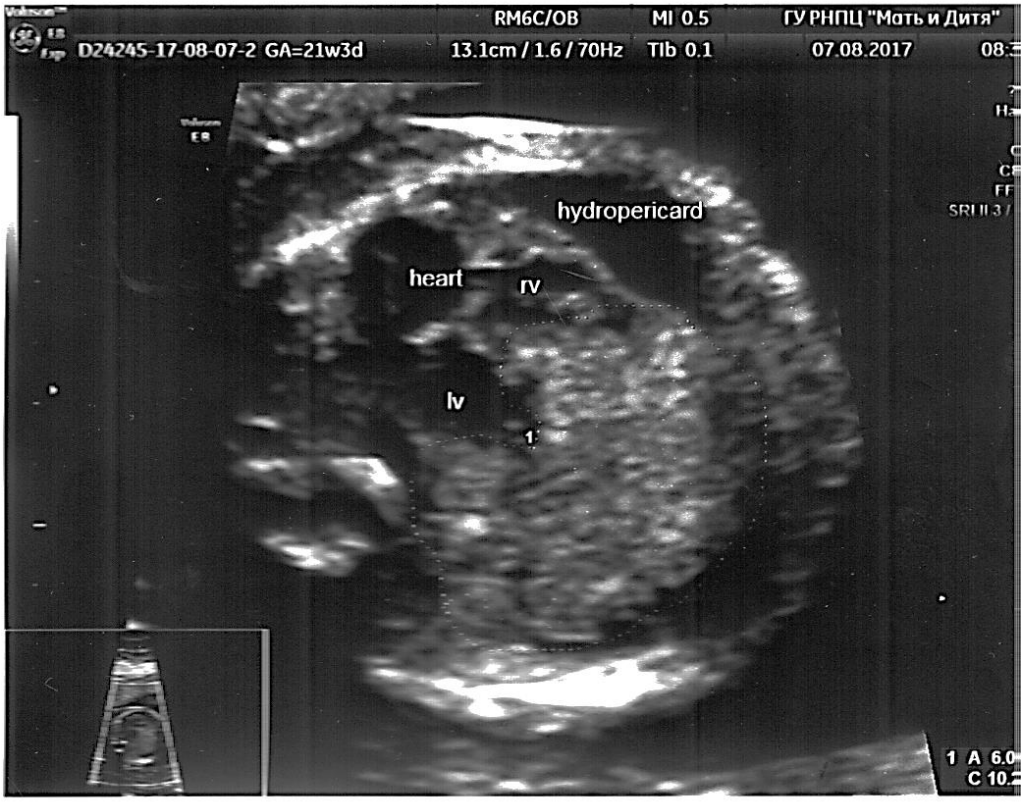


Рисунок 1 – Эхограмма фибромы сердца у плода 21 недели беременности

Магистральные сосуды были смещены вправо, в перикарде визуализировалась жидкость толщиной 6,5 мм. Высота левого желудочка была уменьшена (3,4 мм), высота правого желудочка – 10,8 мм. Пренатальный диагноз: опухоль сердца больших размеров с прорастанием в перикард, возможно рабдомиома, кардиомегалия, гидроперикард, признаки сердечной недостаточности.

После медико-генетического консультирования в связи с неблагоприятным прогнозом для здоровья и жизни плода семья приняла решение о прерывании беременности.

При патологоанатомическом исследовании плода женского пола (масса 350 г, длина стопы – 36 мм) выявлена кардиомегалия. Сердце массой 14,91 г занимало почти всю грудную полость, смещая вниз диафрагму, легкие были гипоплазированы. Размеры сердца были увеличены: 35×27×22 мм (нормативный показатель для данного срока гестации – 20×18×10 мм). Полости желудочков уменьшены. Переднюю стенку обоих желудочков составляло опухолевое образование.

При гистологическом исследовании определялись признаки, характерные для фибромы сердца (рисунок 2). Опухоль состояла из фибробластов с волнистыми удлиненными ядрами и нечеткими клеточными краями. Клетки располагались параллельными рядами в интерстиции с обилием коллагеновых волокон.

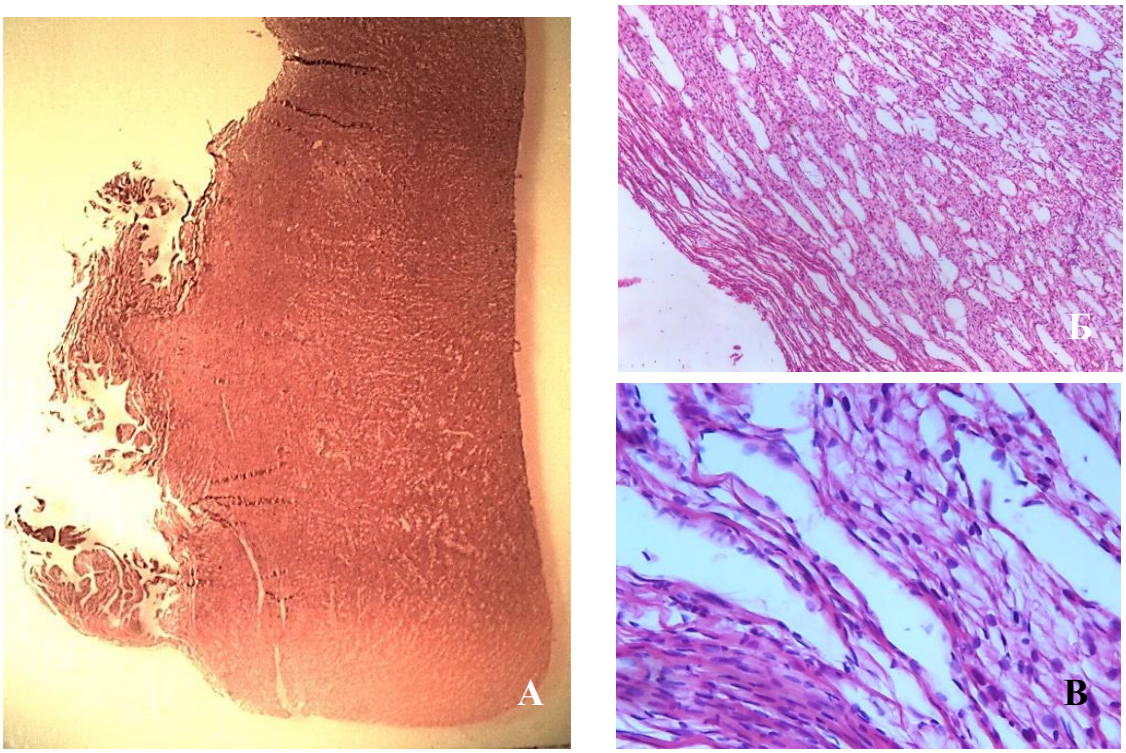


Рисунок 2 – Гистотопограммы фибромы сердца у плода 21 недели. Окраска гематоксилином и эозином, х10 (А), х100 (Б), х200 (В)

Фиброма сердца не всегда выявляется пренатально: по данным S.Torimitsu и соавт. фиброма сердца была диагностирована в пренатальный или неонатальный период только у 11,3% (18 из 178) пациентов [12]. При небольших размерах опухоль может быть асимптоматичной и гемодинамические нарушения и признаки обструкции могут отсутствовать [13].

При УЗИ фиброма описывается как гомогенная, солитарная, интрамуральная опухоль, вовлекающая межжелудочковую перегородку или свободную стенку левого желудочка на верхушке [5] или как солитарная масса сложной эхогенности с кистозными частями и кальцификацией [9] (таблица). Срок детекции фибромы сердца вариирует от 20 недель [4] до 36 – 38 недель [2, 5, 8]. В 9 случаях фиброма сердца локализовалась в левом желудочке [7, 9–11], в 4 – в правом желудочке [2, 6, 7, 8], в 3 – вовлекала межжелудочковую перегородку [4, 7, 9].

Если рабдомиома постепенно регрессирует, то для фибромы характерен медленный рост, наиболее постоянная черта у детей – кардиомегалия. В исследовании C.Y.Miyake и соавт. показано, что в случаях фибромы сердца не было полной регрессии [14]; рост опухоли показан и в других исследованиях [5, 6].

Как видно из таблицы, пренатально размер опухоли вариировал от 12 до 56 мм. По данным J. Chen и соавт. [11], максимальный диаметр фибромы сердца в 24 недели гестации был ≥ 30 мм, подтверждая, что эта опухоль – быстро растущая. В наблюдении J. Atallah и соавт [2] от пренатального размера 12 мм в 36 недель опухоль, постепенно увеличиваясь, у 18-дневного младенца достигала размера 30×50 мм. У младенца, описанного Y.Yinon и соавт. [10] размеры опухоли увеличились вдвое (с 32×23 мм при рождении до 67х66 мм к возрасту 15 мес) и ребенок нуждался в трансплантации сердца.

Таблица – Ультразвуковые признаки и исход пренатальных случаев фибромы сердца

Авторы	Срок гестации (нед)	УЗИ			Исход
		Локализация	Размер (мм), эхогенность	Осложнения	
T.W. Malisch, P.Jeanty, 1991 [4]	20	МЖП, ЛЖ		Обструкция оттока из ЛЖ, гипоплазия ЛЖ и восходящей аорты	МА
D.G. Holley и соавт., 1995 [5]	38	ЛЖ	24×28; большая негомогенная	ПВ	Рост опухоли, внезапная смерть в 5 мес от аритмии
H. Munoz и соавт., 1995 [6]	35	ПЖ	27×25; большая гомогенно эхогенная		Частичное удаление после рождения
M.Beghetti и соавт., 1997[7]	Пренатально	МЖП, ЛЖ	44×56		Асимптоматична при рождении
	Пренатально	ПЖ	50×30		Асимптоматична при рождении; Обструкция притока и оттока из ПЖ в возрасте 3 мес
T.H. Kim и соавт., 2002[8]	38	ПЖ	24×30 гомогенно эхогенная	ПВ, обструкция притока в ПЖ	Частичная резекция в возрасте 28 дн. Дальнейший рост опухоли в 11 мес до 3,0×3,6 см
Q.C. Zhou и соавт., 2004[9]	26	ЛЖ	13×12	Водянка плода, ПВ	МА
	29	МЖП, ЛЖ	23×29, солитарная с кистозными частями и кальцификатами	Аритмия, ПВ, атриовентрикулярный блок	МА
J. Atallah и соавт., 2006[2]	36	ПЖ	12	ПВ	Опухоль удалена после рождения в возрасте 2 нед
Y. Yinon и соавт., 2010 [10]	30–36	ПЖ, ЛЖ	40 (28–52)	Обструкция, дисфункция ЛЖ	Цианоз при рождении
J. Chen и соавт., 2019[11]	24	Верхушка ЛЖ	33 гиперэхогенная	ПВ	МА
Собственное наблюдение	21 нед 2 дня	МЖП, ПЖ, ЛЖ	36×30,4×31; Гиперэхогенная	Кардиомегалия, ПВ 6,5мм	МА

Примечание: ЛЖ – левый желудочек; МА – медицинский аборт; МЖП – межжелудочковая перегородка; ПВ – перикардиальный выпот; ПЖ – правый желудочек

В нашем случае объемное образование было выявлено в 21 неделя 2 дня и сопровождалось, как в других описанных случаях, перикардиальным выпотом. При УЗИ объемное образование в нашем и некоторых других наблюдениях [2, 8] было расценено как рабдомиома. У плодов, в отличие от фибром сердца у взрослых, выявляемых из-за отложения кальцификатов при рентгенографии грудной клетки, последние могут отсутствовать, что затрудняет дифференциальную диагностику от рабдомиомы.

При расположении в свободной стенке желудочка могут развиться признаки обструкции входных и выходных отделов и вторичная гипоплазия левых отделов сердца. Фибромы межжелудочковой перегородки вблизи проводящей системы, увеличиваясь в размере и вовлекая проводящие пути, приводят к фатальной желудочковой аритмии [3]. По данным C.Y.Miyake и соавт. [14], частота аритмий при фиброме сердца – самая большая среди всех первичных опухолей сердца – 32%. Высокая частота аритмий отмечена и китайскими исследователями [15]. У 5 из 11 пациентов с фибромой сердца, которым была проведена резекция, до операции была аритмия, которая у трех после операции исчезла, у одного – сохранилась, а еще у одного – привела к летальному исходу из-за фибрилляции.

Микроскопически фибромы сердца представлены пролиферирующими фибробластами с пучками кардиомиоцитов между ними, содержат то или иное количество коллагеновых и эластических волокон. Опухоль имеет инфильтрирующий край, который может проникать между волокнами миокарда желудочков [1–3]. Периферия фибром сердца обычно более клеточная и васкуляризованная, в ее наружных отделах встречаются скопления зрелых кардиомиоцитов [16].

У новорожденных и детей до 1 года из-за большого количества клеток фибромы сердца бывает трудно отличить от фибросаркомы низкой степени злокачественности. После 1–2 лет рост сердечных фибром обычно прекращается, при этом степень их фиброза с возрастом нарастает, а степень клеточности уменьшается [3].

Естественное течение сердечных фибром непредсказуемо и зависит от размера и локализации опухоли [16]. По данным исследования Y.Yinon и соавт. [10], в котором 3 из 40 первичных сердечных опухолей были фибромами, все плоды родились живыми и имели бивентрикулярную физиологию. Один асимптоматичный младенец был потерян из поля зрения и исход в этом случае неизвестен. Во втором случае опухоль не изменилась в размерах и в 2-летнем возрасте у ребенка не было симптомов. В третьем случае фиброма вызывала обструкцию притока в левый желудочек и преходящую обструкцию левого бронха. С возрастом развилась желудочковая тахикардия, которая успешно контролировалась назначением амиодарона.

Анализ литературы показывает, что при ранней диагностике и хирургическом лечении прогноз при фиброме сердца хороший [15, 16]. Изучение исходов 18 случаев фибром сердца в клинике Мэйо (включая 1 случай со смертельным исходом, 1 – субтотальной резекции вследствие близости к проводящей системе и 16 – полной резекции) показало, что по истечении 30 лет рецидива или увеличения при субтотальной резекции опухоли не было. Вследствие высокого риска развития фатальной желудочковой аритмии авторы рекомендовали проведение резекции фибромы сердца даже асимптоматичным пациентам [16].

Приведенное наблюдение демонстрирует, что при обнаружении на сонограмме гомогенной эхогенной солидной массы, исходящей из свободной стенки желудочка, наряду с миксомой и рабдомиомой в дифференциальный диагноз у плодов следует

включать и фиброму сердца. Окончательный диагноз выставляется, как правило, после гистологического исследования операционного /биопсийного материала [2]. Характерные для миксомы lepidic клетки или патогномоничные для рабдомиомы «клетки-пауки» при фиброме сердца на препаратах отсутствуют [1].

Литература

1. Isaacs, H.Jr. Fetal and neonatal cardiac tumors // Pediatr. Cardiol. – 2004. – Vol. 25. – №3.– P.252–273.
2. Atallah, J., Robertson, M., Rebeyka, I.M., Dyck, J., Noga, M.L. Antenatal diagnosis and successful surgical removal of a large right ventricular fibroma // Pediatr. Cardiol. – 2006. – Vol.27.– P.493–496.
3. 3.Burke, A.P., Rosado-de-Christenson, M., Templeton, P.A., Virmani, R. Cardiac fibroma: clinicopathologic correlates and surgical treatment // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1994.– Vol.108.– P.862–870.
4. Malisch, T.W., Jeanty, P. Cardiac fibroma // Fetus.–1991.– Vol.1.– P.1.
5. Holley, D.G., Martin, G.R., Brenner, J.I. Diagnosis and management of fetal cardiac tumors: a multicenter experience and review of published reports // J. Am. Coll. Cardiol.– 1995.– Vol.26.– P.516–520.
6. 6.Muñoz, H., Sherer, D.M., Romero, R., Sanchez, J., Hernandez, I., Diaz, C. Prenatal sonographic findings of a large fetal cardiac fibroma // J. Ultrasound Med.– 1995.– Vol.14. – №6.– P.479–481.
7. Beghetti, M., Gow, R.M., Haney, I., Mawson, J., Williams, W.G., Freedom, R.M. Pediatric primary benign cardiac tumors: a 15-year review // Am. Heart. J. –1997. – Vol. 134. – № 6. – P.1107–1114.
8. Kim, T.H, Kim, Y.M., Han, M.Y. et al. Perinatal sonographic diagnosis of cardiac fibroma with MRI correlation // Am. J. Roentgenol. – 2002.– Vol.178. – P.727–729.
9. Zhou, Q.C., Fan, P., Peng, Q.H., Zhang, M., Fu, Z., Wang, C.H. Prenatal echocardiographic differential diagnosis of fetal cardiac tumors // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2004. – Vol.23. – P.165–171.
10. Yinon, Y., Chitayat, D., Blaser, S., Seed, M., Amsalem, H., Yoo, S.J., Jaeggi, ET. Fetal cardiac tumors: a single-center experience of 40 cases// Prenat. Diagn. – 2010. – Vol.30.–P.941–949.
11. 11.Chen J., Wang J., Sun H., Gu X., Hao X., Fu Y., Zhang Y., Liu X., Zhang X., Han l., He, Y. Fetal cardiac tumor: echocardiography, clinical outcome and genetic analysis in 53 cases // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2019. – Vol.54. – P.103–109.
12. Torimitsu, S., Nemoto, T., Wakayama, M., Okubo, Y.,Yokose, T., Kitahara, K., Ozawa, T., Nakayama, H., Shinozaki, M., Sasai, D., Ishiwatari, T., Takuma, K., Shibuya, K. Literature survey on epidemiology and pathology of cardiac fibroma // Eur. J. Med. Res. – 2012. – Vol.17. – P.5.
13. Zhang, J.H., Ma, H., Cao, Y.F., Du, X.L., Guo, J.X., Yan, H.Z., et al. Echocardiographic performance of a case of fetal left ventricular fibroma // Chin. J. Ultrasonogr. – 2005. – Vol.4. – P.827.
14. Miyake, C.Y., Del Nido, P.J., Alexander, M.E., Cecchin, F., Berul, C.I., Triedman, J.K., Geva, T., Walsh, E.P. Cardiac tumors and associated arrhythmias in pediatric patients, with observations on surgical therapy for ventricular tachycardia // J. Am. Coll. Cardiol. – 2011.– Vol.58. – № 18.– P.1903–1909.
15. Shi, L., Wu, L., Fang, H., Han, B., Yang, J., Ma, X., Liu, F., Zhang, Y., Xiao, T., Huang, M., Huang, M. Identification and clinical course of 166 pediatric cardiac tumors // Eur. J. Pediatr. – 2017.– Vol.176. – № 2.– P.253–260.
16. Cho, J.M., Danielson, G.K., Puga, F.J., Dearani, J.A., McGregor, C.G., Tazelaar, H.D., Hagler, D.J. Surgical resection of ventricular cardiac fibromas: early and late results // Ann. Thorac. Surg. – 2003. – Vol.76. – №6. – P.1929–1934.

FETAL CARDIAC FIBROMA: PRESENTATION OF A CASE

Novikova I.V., Venchikova N.A.

State institution «Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child», Minsk, Belarus

We report the case of ventricular fibroma. The fetal cardiac mass was detected on routine sonography at 21 weeks of gestation. The couple opted for pregnancy termination.

A second trimester fetus with cardiac fibroma has been examined at anatomic-pathological investigation. Histologically, this lesion was diagnosed as ventricular fibroma.

Keywords: ventricular fibroma, prenatal diagnosis, pathologic findings.

Поступила 29.06.2022

УДК 616.12-006.364:618.33]:575.224.22

СЛУЧАЙ РАБДОМИОМЫ СЕРДЦА У ПЛОДА, ОБУСЛОВЛЕННЫЙ МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ TSC2

Новикова И.В., Венчикова Н.А., Гусина А.А.

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

Резюме. Представлен случай пренатальной диагностики множественной рабдомиомы сердца плода. При сонографии в 21 неделю гестации в области правого желудочка, ближе к верхушке сердца установлено объемное образование повышенной эхогенности, затрагивающее хорды и миокард, размером 10,7×5,9 мм. В левом желудочке в области хорды также визуализировалось небольшое объемное образование размером 3,6×3,1 мм. Беременность прервана по решению супругов. При гистопатологическом исследовании выявлены характерные «клетки-пауки». При молекулярно-генетическом исследовании у плода выявлен вероятно патогенный вариант в гене TSC2, являющийся вероятной причиной заболевания.

Ключевые слова: рабдомиома сердца, туберозный склероз, ген TSC2, пренатальная диагностика, морфологические проявления.

Введение. Рабдомиомы – самая частая первичная фетальная опухоль сердца, популяционная частота которой – 1 случай на 20 000 рождений [1]. Сердечные рабдомиомы – это гамартомы, обычно множественные, поражающие миокард, эндокард, перикард, сосочковые мышцы, сердечные клапаны и выходные тракты аорты и легочного ствола.

Отличительной особенностью этой опухоли является связь с туберозным склерозом [2, 3] – аутосомно-доминантным нейрокожным заболеванием с вариабельной экспрессивностью, характеризующимся вовлечением многих органов, включая почки, центральную нервную систему, сетчатку глаза и кожу. Неблагоприятный прогноз обусловлен неврологическими осложнениями, которые встречаются у 90% пациентов: эпилепсия, аутизм и умственная отсталость. Полагают, что рабдомиома может быть начальным проявлением этого генетического заболевания in utero [3].

Приводим собственное наблюдение рабдомиомы сердца у плода, выявленное при ультразвуковом исследовании (УЗИ) во II триместре беременности.

Материал и методы исследования. Объектом исследования послужил плод, абортированный по генетическим показаниям во II триместре беременности

в г. Минске в рамках программы популяционного пренатального скрининга. Пренатальную эхокардиографию осуществляли с помощью ультразвуковых аппаратов Voluson 730 Expert (GE, США) с трансабдоминальным конвексным датчиком 4–8 MHz и трансвагинальным 4–9 MHz с режимами трехмерной реконструкции.

Вскрытие сердца плода производили без предварительной фиксации посредством последовательной микродиссекции, позволяющей исследовать внутреннюю поверхность обоих желудочков, двустворчатый, трехстворчатый и полулунные клапаны. Гистологическое исследование проводилось по стандартной методике. Срезы парафиновых блоков окрашивали гематоксилином и эозином.

Молекулярно-генетическое исследование выполнено высокопроизводительным секвенированием с использованием панели NEXTflexCoreExome NGS Hybridization Panel, PerkinElmer. Обработка данных секвенирования проведена с использованием автоматизированного алгоритма, включающего выравнивание прочтений на референсную последовательность генома человека (hg37), выявление вариантов и фильтрацию вариантов по качеству, а также аннотацию выявленных вариантов с применением ряда методов предсказания патогенности замен (SIFT, PolyPhen и др.).

Для оценки популяционных частот выявленных вариантов использованы выборки проекта Genome Aggregation Database (gnomAD). Для оценки клинической релевантности выявленных вариантов использованы база данных OMIM, специализированные базы данных по отдельным заболеваниям (при наличии) и литературные данные.

Результаты исследования и их обсуждение. Беременная Ч., 30 лет. Брак неродственный. Настоящая беременность вторая, первая была неразвивающейся. Беременная с 9 недель гестации проходила стационарное лечение по поводу угрозы прерывания, в 12 недель – перенесла COVID-19. При первом УЗИ в 12 недель 3 дня пороков выявлено не было, комбинированный риск по синдрому Дауна был низкий. При втором УЗИ в срок 21 неделя 1 день в центре пренатальной диагностики установлено объемное образование сердца без явного кровотока при цветовом допплеровском картировании, расцененное как рабдомиома. При контрольном УЗИ в 21 неделю 4 дня в отделении пренатальной диагностики РНПЦ «Мать и дитя» в области правого желудочка, ближе к верхушке сердца установлено объемное образование повышенной эхогенности, затрагивающее хорды и миокард, размером 10,7×5,9 мм. В левом желудочке в области хорды также визуализировалось небольшое объемное образование размером 3,6 х 3,1 мм. Пренатальный диагноз: множественные рабдомиомы сердца без признаков обструкции.

В связи с неблагоприятным прогнозом после медико-генетического консультирования семья приняла решение прервать беременность.

При патологоанатомическом исследовании плода мужского пола (масса 400 г, длина стопы – 43 мм, масса сердца – 3,54 г) макроскопически на верхушке сердца определялись 3 узла: диаметр 1-го узла – 6,9 мм; 2-го – 7 мм; 3-го – 5,9 мм. В приточной части правого желудочка под задней створкой трехстворчатого клапана определялся узел диаметром 4,1 мм, на задней стенке левого желудочка – узел диаметром 2,9 мм. Микроскопически на верхушке сердца и интрамурально выявлялись узлы со светлой окраской. При большом увеличении определялись характерные для рабдомиомы «паукообразные» клетки – большие светлые клетки с вакуолями и радиарными эозинофильными нитями цитоплазмы от ядра до клеточной мембраны.

Высокопроизводительным секвенированием у плода был выявлен вариант сплайсинга c.2838-122G>A в 25 интроне гена TSC2 (chr16:2127477, NM_000548.4, rs1567489890), приводящий к образованию нового сайта сплайсинга и вставке 120 нуклеотидов непосредственно перед экзоном 26 с формированием преждевременного стоп-кодона в гетерозиготном состоянии, вероятно явившийся причиной заболевания – туберозного склероза.

Туберозный склероз вызывается мутациями генов-супрессоров опухоли TSC1 на хромосоме 9q34, кодирующего гамартин, и TSC2 на хромосоме 16p13, кодирующего туберин [4]. Мутации пересчисленных генов являются основой для развития гиперпластических процессов в связи со снижением синтеза белков гамартина и туберина, которые в норме подавляют опухолевый рост в организме и недостаточно вырабатываются у больных с туберозным склерозом.

Сердечные рабдомиомы выявляются пренатально с 17 недель беременности [1]. В отличие от других первичных фетальных опухолей сердца, рабдомиома имеет тенденцию к регрессии обычно в поздние сроки беременности и первые несколько месяцев жизни, в то же время до III триместра может быть заметен значительный рост опухоли. Показана двухфазная эволюция рабдомиомы с ростом опухоли до вариабельного размера до 32 недель гестации и прогрессирующим уменьшением в первый год жизни [5]. A.Chao и соавт. [6] при мета-анализе 77 случаев рабдомиом в 11,7% показали рост опухоли in utero, в 23,4% рабдомиомы остались неизменными, в 1,3% регрессировали in utero и в 63,6% регрессировали постнатально.

Несмотря на доброкачественность и тенденцию к спонтанной регрессии, особенно в 1 год жизни или до 5-летнего возраста [5, 6] особенностью рабдомиомы, из-за чего семьи часто (85%), как в нашем случае, принимают решение о прерывании беременности [7] является ее связь с туберозным склерозом. Полагают, что in utero рабдомиома может быть начальным проявлением туберозного склероза. По данным J. Chen и соавт. [7], в 93% случаев множественных рабдомиом и 71% – с одиночным узлом у плодов были выявлены мутации в генах TSC1 и TSC2. В 68% случаев мутации гена TSC2 были спонтанными и в 32% – унаследованными. В исследовании J.Saada и соавт. [8] туберозный склероз был обнаружен в 76% установленных пренатально или на аутопсии случаев фетальных рабдомиом; в 21% случаев мутации – были унаследованными и 79% – спорадическими.

В нашем случае был выявлен вариант сплайсинга c.2838-122G>A в 25 интроне гена TSC2 (chr16:2127477, NM_000548.4, rs1567489890), приводящий к образованию нового сайта сплайсинга и вставке 120 нуклеотидов непосредственно перед экзоном 26 с формированием преждевременного стоп-кодона в гетерозиготном состоянии. Анализ литературы показал, что данный вариант не зарегистрирован в контрольных выборках gnomAD exomes и gnomAD genomes, но упоминается в научных публикациях как ассоциированный с развитием туберозного склероза [9–11]. Алгоритмы предсказания патогенности расценивают выявленный вариант как патогенный (phyloP).

По нашему мнению, выявленный вариант нуклеотидной последовательности следует расценивать как вероятно патогенный, являющийся причиной развития ранних признаков этого заболевания у плода уже во II триместре беременности. Таким образом, рабдомиома может быть наиболее ранним внутриутробным маркером этого заболевания, в то время как детекция других диагностически значимых признаков туберозного склероза, таких как субэпендимальные глиальные узлы, возможна при МРТ плода лишь с 32 недель гестации [12].

Литература

1. Bejiqi, R., Retkoceri, R., Bejiqi, H. Prenatally Diagnosis and Outcome of Fetuses with Cardiac Rhabdomyoma – Single Centre Experience // Open Access Maced J. Med. Sci. – 2017. – 5(2): 193–196. – https://doi.org/10.3889/oamjms.2017.040

2. Bader, R.S., Chitayat, D., Kelly, E., Ryan, G., Smallhorn, J.F., Toi, A., Hornberger, L.K. Fetal rhabdomyoma: prenatal diagnosis, clinical outcome, and incidence of associated tuberous sclerosis complex // J. Pediatr. – 2003. – 143(5):620–624. – doi: 10.1067/S0022-3476(03)00494-3. PMID: 14615733.

3. Isaacs, H. Perinatal (fetal and neonatal) tuberous sclerosis: a review // Am. J. Perinatol. – 2009. – 26:755–760. – doi: 10.1055/s-0029-1223267. – Epub 2009 May 18. PMID: 19452429.

4. van Slegtenhorst, M., Nellist, M., Nagelkerken, B, Cheadle, J., Snell, R., van den Ouweland, A., Reuser, A., Sampson, J., Halley, D., van der Sluijs, P. Interaction between hamartin and tuberin, the TSC1 and TSC2 gene products // Hum. Mol. Genet. – 1998. – 7(6):1053–1057. – doi: 10.1093/hmg/7.6.1053. PMID: 9580671.

5. Fesslova, V., Villa, L., Rizzuti, T., Mastrangelo, M., Mosca, F. Natural history and long-term outcome of cardiac rhabdomyomas detected prenatally // Prenat. Diagn. – 2004. – 24(4):241–248. – doi: 10.1002/pd.825. PMID: 15065096.

6. Chao, A.S., Chao, A., Wang, T.H., Chang, Y.C., Chang, Y.L., Hsieh, C.C., Lien, R., Su, W.J. Outcome of antenatally diagnosed cardiac rhabdomyoma: case series and a meta-analysis // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2008. – 31(3):289–295. – doi: 10.1002/uog.5264. PMID: 18307215.

7. Chen, J., Wang, J., Sun, H., Gu, X., Hao, X., Fu, Y., Zhang, Y., Liu, X., Zhang, X., Han, l., he y. Fetal cardiac tumor: echocardiography, clinical outcome and genetic analysis in 53 cases // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2019. – 54: 103–109.

8. Saada, J., Hadj Rabia, S., Fermont, L., Le Bidois, J., Bernardes, L.S., Martinovic, J., Sonigo, P., Dumez, Y., Bonnet, D., Benachi, A. Prenatal diagnosis of cardiac rhabdomyomas: incidence of associated cerebral lesions of tuberous sclerosis complex // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2009. – 34(2):155–159. – doi: 10.1002/uog.6367. – Erratum in: Ultrasound Obstet Gynecol. 2009 Oct;34(4):489. Bernades-Stein L [corrected to Bernardes, L S]. PMID: 19606448.

9. Nellist, M., Brouwer, R.W., Kockx, C.E., van Veghel-Plandsoen, M., Withagen-Hermans, C., Prins-Bakker, L., Hoogeveen-Westerveld, M., Mrsic, A., van den Berg, M.M., Koopmans, A.E., de Wit, M.C., Jansen, F.E., Maat-Kievit, A.J., van den Ouweland, A., Halley, D., de Klein, A., van IJcken, W.F. Targeted Next Generation Sequencing reveals previously unidentified TSC1 and TSC2 mutations // BMC Med Genet. – 2015 Feb 25. – 16:10. – doi: 10.1186/s12881-015-0155-4. PMID: 25927202; PMCID: PMC4422413.

10. Overwater, I.E., Swenker, R., van der Ende, E.L., Hanemaayer, K.B., Hoogeveen-Westerveld, M., van Eeghen, A.M., Lequin, M.H., van den Ouweland, A.M., Moll, H.A., Nellist, M., de Wit, M.Y. Genotype and brain pathology phenotype in children with tuberous sclerosis complex // Eur J Hum Genet. – 2016 Dec. – 24(12):1688–1695. – doi: 10.1038/ejhg.2016.85. – Epub 2016 Jul 13. PMID: 27406250; PMCID: PMC5117934.

11. Lee, J., Ha, S., Lee, S.T., Park, S.G., Shin, S., Choi, J.R., Cheon, K.A. Next-Generation Sequencing in Korean Children With Autism Spectrum Disorder and Comorbid Epilepsy // Front Pharmacol. – 2020 May 14. – 11:585. – doi: 10.3389/fphar.2020.00585. PMID: 32477112; PMCID: PMC7240034.

12. Yinon, Y., Chitayat, D., Blaser, S., Seed, M., Amsalem, H., Yoo, S.J., Jaeggi, ET. Fetal cardiac tumors: a single-center experience of 40 cases // Prenat. Diagn. – 2010. – 30:941–949.

FETAL CARDIAC RHABDOMYOMAS ASSOCIATED WITH MUTATION IN THE TSC2 GENE: PRESENTATION OF A CASE

Novikova I.V., Venchikova N.A. Gusina A.A.

State institution «Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child», Minsk, Belarus

A 30-year-old woman chose to terminate the pregnancy at 21 + 4 weeks of gestation because of the presence of a cardiac space-occupying lesion in the fetus. The couple opted for pregnancy termination. The pathological diagnosis of cardiac neoplasm tissue was cardiac

rhabdomyoma. Microscopy showed classic spider cells. Targeted exome capture, next-generation sequencing (NGS) was performed on fetal tissue. Targeted exome capture sequencing revealed a heterozygous variant (NM_000548, c.2838-122G>A) in the tuberous sclerosis 2 (TSC2) gene.

Keywords: rhabdomyoma, tuberous sclerosis, TSC2 gene, prenatal diagnosis, pathologic findings.

Поступила 29.06.2022

УДК 616.71-007.17:618.33-007]:618.393-07

СЛУЧАЙ ТАНАТОФОРНОЙ ДИСПЛАЗИИ 1 ТИПА У ПЛОДА, АБОРТИРОВАННОГО ВО ВТОРОМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ: РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ, ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

Пашук С.Н., Гусина А.А., Новикова И.В., Сахарчук А.М.

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

Резюме. Представлен клинический случай танатофорной дисплазии 1 типа у плода, абортированного во втором триместре беременности. Приведено описание ультразвукового, патоморфологического и рентгенологического исследований с последующей молекулярно-генетической верификацией диагноза. Выявлена частая патогенная миссенс-мутация p.Arg248Cys в 7 экзоне гена FGFR3 в гетерозиготном состоянии.

Ключевые слова: танатофорная дисплазия, фактор роста фибробластов, клинический случай.

Введение. Системные скелетные дисплазии (ССД) – представляют собой генетически гетерогенную группу врожденных заболеваний костной и хрящевой ткани, включающую согласно Международной номенклатуре конституциональных нарушений скелета (2019г.), 461 заболевание [1]. Популяционная частота системных скелетных дисплазий в Республике Беларусь составляет 2,3 случая на 10 000 новорожденных [2]. Большинство ССД (92%) является результатом мутации в единичном гене. Тип дисплазии и связанные с ней аномалии влияют на выживаемость плода, тактику ведения беременности, оценку прогноза потомства при проведении медико-генетического консультирования.

Для пренатальной диагностики особый интерес представляют летальные скелетные дисплазии, приводящие к внутриутробной гибели плода и высокой младенческой смертности. Считается, что 75–80% пренатально выявленных ССД являются летальными, но тип наследования у них разный, что имеет большое значение для определения прогноза потомства в отношении будущих беременностей.

Общими клиническими признаками ССД являются различные аномалии конечностей, грудной клетки, черепа, пороки развития внутренних органов. К наиболее распространенным летальным ССД относится танатофорная дисплазия (ТД), частота встречаемости которой составляет 1:12 000 – 1:20 000 для пренатальных случаев и 1:33 000 – 1: 47 000 – среди живорождений [3]. ТД – аутосомно-доминантное заболевание, причиной которого являются спорадические мутации гена 3 рецептора фактора роста фибробластов *(FGFR3)*, локализованного на коротком плече хромосомы 4 (4p16.3). Выделяют два типа ТД. ТД 1 типа характеризуется искривлением бедренных костей по типу «телефонной трубки». Патогномоничным признаком ТД 2 типа являются прямые бедренные кости и часто встречающийся краниосиностоз (череп в виде «листа клевера»). Общим клиническим признаком, характерным для ТД, является сужение грудной клетки, приводящее к дыхательной недостаточности из-за которой новорожденные погибают в первые часы или дни жизни.

В настоящее время ультразвуковое исследование (УЗИ) во втором триместре беременности является основным методом пренатальной диагностики ТД. Однако точно определить нозологическую форму ССД весьма затруднительно ввиду маленьких размеров плода и неспецифичности выявляемых признаков. Верификация пренатального диагноза должна включать последующее патоморфологическое и рентгенологическое исследование абортированного плода, а также молекулярно-генетическое исследование. Альтернативой рентгенологическому исследованию для плодов абортированных в первом триместре беременности может служить гистологическое исследование.

Цель исследования. В настоящем исследовании мы представляем клиническое описание генетически подтвержденного случая танатофорной дисплазии 1 типа с гетерозиготной мутацией в гене FGFR3.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования явился плод с ССД, выявленной при УЗИ во втором триместре беременности. УЗИ проведено в РНПЦ «Мать и дитя» на аппарате Voluson 730 Expert (GE) трансабдоминальным и трансвагинальным датчиками. После прерывания беременности постабортный материал направлен на патологоанатомическое исследование. Для проведения молекулярно-генетического исследования образец ДНК был выделен из мышечной ткани плода методом солевой экстракции. Анализ нуклеотидной последовательности 7, 10, 13, 15 экзонов, а также фланкирующих последовательностей интронов гена *FGFR3* проведен методом прямого секвенирования на автоматическом анализаторе ABI 350. Амплификация экзонов гена проводилась с помощью олигонуклеотидных праймеров, предложенных Yuan Xue и соавторами [4].

Результаты исследования и их обсуждение. Наблюдение № 20/2020. Беременная Д., 30 лет. Настоящая беременность вторая, первая беременность (двойня) закончилась кесаревым сечением в 32 недели гестации младенцами мужского пола массой 2300 г. и 1950 г. Брак второй, не родственный, анамнез не отягощен. Первое скрининговое УЗИ проведено в РНПЦ «Мать и дитя» в сроке 12 недель, 4 дня гестации (КТР – 62 мм.; NT – 1,6 мм). Комбинированный риск составил 1:16316. Второе УЗИ проведено в частном медицинском центре в сроке беременности 16 недель, 2 дня гестации по результатам которого были выявлены признаки ССД у плода. При повторном УЗИ в РНПЦ «Мать и дитя» был обнаружен один живой плод, срок беременности составил 16 недель, 2 дня. Окружность головы плода – 140,2 мм; длина бедра 14,3 мм. Отмечалось укорочение длин всех трубчатых костей

на 2–2,5 недели, их утолщение и незначительное искривление. Длина плеча составила 16 мм (что соответствует сроку гестации 14недель, 4 дня), локтевой кости – 11,7 мм (13 недель, 5 дней); лучевой кости – 13,4 мм (14 недель, 1день); большеберцовой кости – 12,1 мм, малоберцовой кости – 11,5 мм (14 недель). Пренатальный диагноз: высокий риск по ССД. В результате амниоцентеза получен нормальный кариотип – 46,XY. При контрольном УЗИ в 18 недель гестации окружность головы плода составила 176 мм, окружность живота – 132 мм. Отмечалась гипоплазия грудной клетки, искривление и укорочение костей верхних и нижних конечностей (рисунок 1). Длина плечевой кости составила 18,0 мм (15 недель,1день), локтевой кости – 13,7 мм (14недель, 3дня), лучевой кости – 12,2 мм (13 недель, 5дней), правой большеберцовой кости –14 мм (14 недель, 6 дней), левой большеберцовой кости – 12 мм (14 недель, 2 дня), длина правой малоберцовой кости – 10,6 мм, левой – 10 мм (нормальное значение длины малоберцовой кости, соответствующее сроку 18 недель гестации – 21 мм). Заключение УЗИ: ССД, предположительно, кампомелическая дисплазия. После медико-генетического консультирования по решению семьи беременность была прервана.

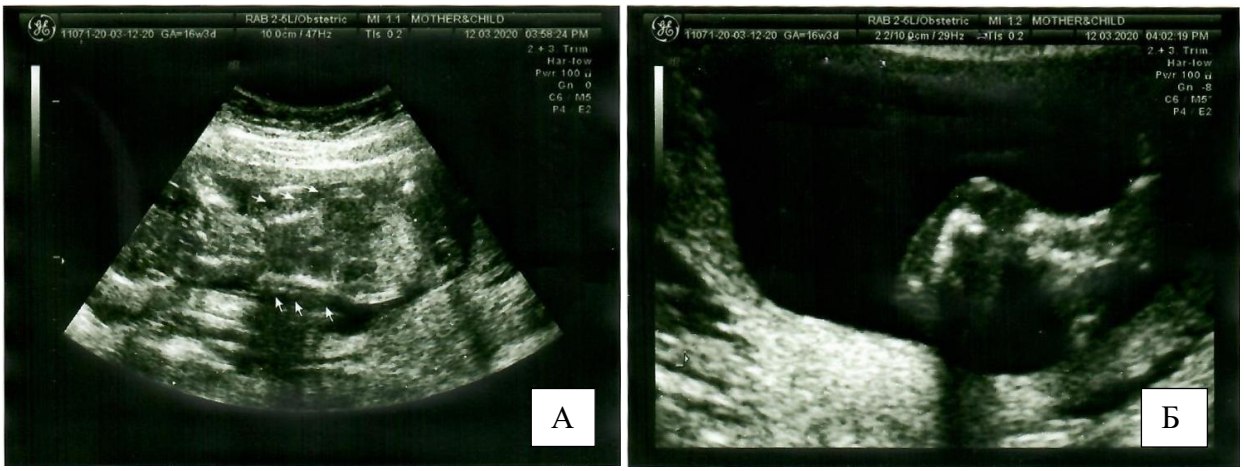


Рисунок 1 – Беременность 16 недель, 2 дня. Сужение грудной клетки (А), искривление и укорочение бедренной и костей голени (Б) у плода

При патоморфологическом исследовании были выявлены признаки, характерные для ТД1: макроцефалия, ризомелическое укорочение конечностей, колоколообразная грудная клетка, гипоплазия легких (рисунок 2А). На рентгенограмме абортированного плода отмечалась выраженная платиспондилия, бедренные кости в виде «телефонной трубки», узкая грудная клетка (рисунок 2Б). Патоморфологическое заключение: ССД, танатофорная дисплазия 1 тип.

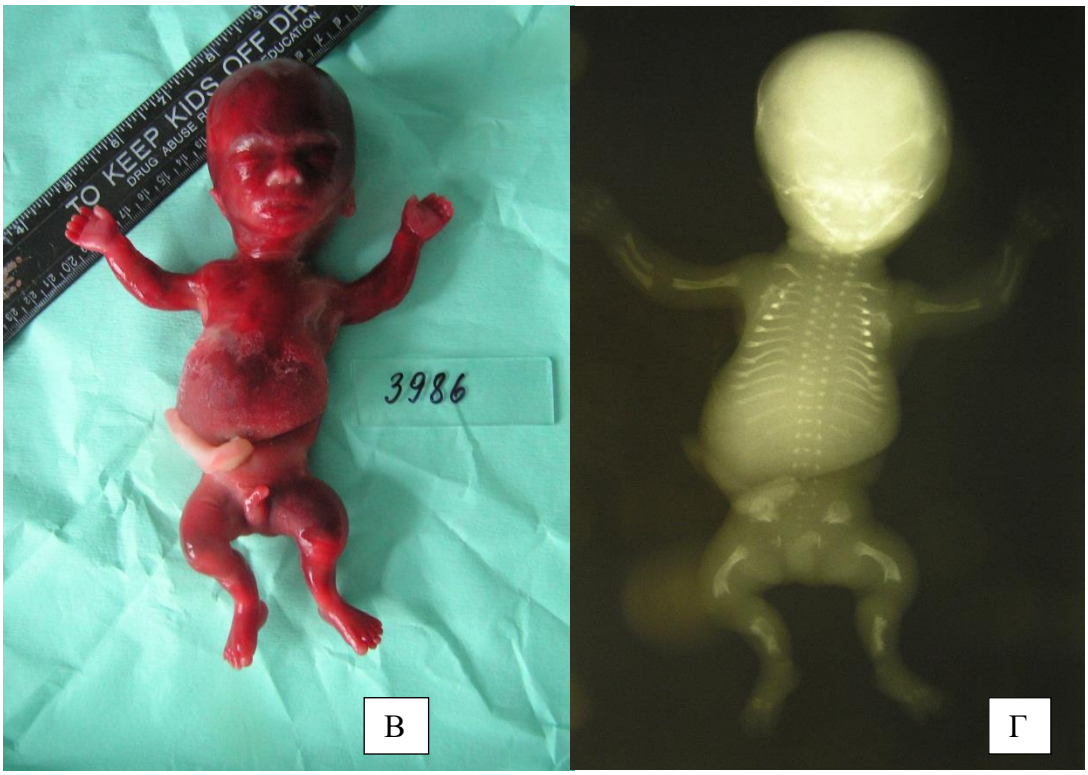


Рисунок 2 – Фенотип (В) и рентгенограмма (Г) плода, абортированного в 18 недель гестации

В результате молекулярно-генетического исследования у абортированного плода была найдена патогенная миссенс-мутация c.742C>T (p.Arg248Cys) в гетерозиготном состоянии в 7 экзоне гена *FGFR3* (рисунок 3).

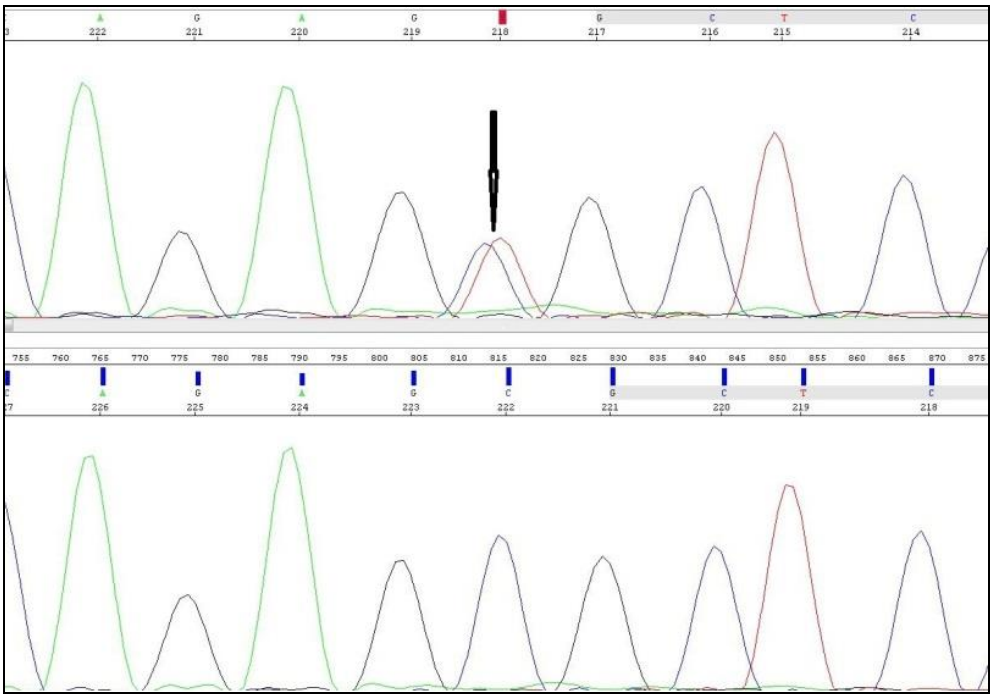


Рисунок 3 – Мутация c.742C>T (p.Arg248Cys) в 7 экзоне гена FGFR3 в гетерозиготном состоянии у плода с ТД1 (указана стрелкой)

По данным литературы, этот вариант нуклеотидной последовательности встречается наиболее часто у пациентов с диагнозом ТД1 и составляет 55,1% среди всех мутантных аллелей. Второй по распространенности является мутация c.1118 A>G (p.Tyr373Cys), составляющая 21,6% [5].

FGFR3 отвечает за развитие костно-суставной системы у позвоночных, участвуя в регуляции дифференцировки и пролиферации остеобластов и хондроцитов. Повышенная активность сигнального пути фактора роста фибробластов (FGF) у эмбриона приводит к развитию аномалий скелета [6]. В настоящее время известно 15 различных патогенных вариантов гена *FGFR3*, ответственных за возникновение ТД: семь миссенс-мутаций и 8 мутаций с утратой стоп-кодона [3]. Таким образом, молекулярно-генетическое исследование используется как важный вспомогательный метод верификации ССД. Определение мутаций в гене *FGFR3* важно как для пренатальной, так и постнатальной, как в нашем случае, дифференциальной диагностики ТД от других видов остеохондродисплазий, в том числе и нелетальных.

Заключение. Установление типа скелетной дисплазии во время беременности в случае неотягощенного семейного анамнеза является сложной задачей. В основном пренатальный диагноз звучит как ССД, без уточнения нозологической формы заболевания. Тем не менее пренатальный дифференциальный диагноз – обязательная составляющая при выборе адекватной тактики ведения беременности и родов в каждом конкретном случае. Проведение молекулярно-генетического исследования после прерывания беременности в нашем случае позволило уточнить пренатальный диагноз, что важно при проведении медико-генетического консультирования семьи в отношении будущих беременностей.

Литература

1. Stembalska, A. Lethal and life-limiting skeletal dysplasias: Selected prenatal issues / A. Stembalska [et al.] // Adv. Clin. Exp. Med. –2021. – Vol. 30. – № 6. – P. 641–647.

2. Лазаревич, А.С. Патоморфологические признаки системных скелетных дисплазий у плодов ранних сроков гестации / А.С. Лазаревич А.С. // Медицина: теория и практика. – 2019. – Т.4. – С. 297–298.

3. Chen, S.W. Perinatal imaging findings and molecular genetic analysis of thanatophoric dysplasia type 1 in a fetus with a c.2419T>G (p.Ter807Gly) (X807G) mutation in FGFR3 / SW Chen [et al.] // Taiwan J Obstet Gynecol. – 2017. – Vol. 56. – №1. – P. 87–92.

4. Xue, Y., FGFR3 mutation frequency in 324 cases from the International Skeletal Dysplasia Registry / Y. Xue [et al] // Mol. Genet. Genomic Med. – 2014. – Vol. 2. – P. 497–503.

5. Passos-Bueno, M.R. Clinical spectrum of fibroblast growth factor receptor mutations / M.R. Passos-Bueno [et al.] // Hum. Mutat. – 1999. – Vol. 14. – P. 25–115.

6. Федянин, М.Ю. Рецепторы фактора роста фибробластов при злокачественных опухолях / М.Ю. Федянин // Злокач. оп. – 2014. – №4. – С. 19–34.

A CASE OF THANATOPHORIC DYSPLASIA TYPE 1 IN A FETUS ABORTED IN THE SECOND TRIMESTER OF PREGNANCY: RADIOLOGICAL, PATHOMORPHOLOGICAL AND MOLECULAR GENETIC SIGNS

Pashuk S.N., Gusina A.A., Novikova I.V., Saharchuk A. M.

State institution «Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child», Minsk, Belarus

A clinical case of thanatophoric dysplasia type I in a fetus aborted in the second trimester of pregnancy is presented. The description of ultrasonic, pathomorphological and X-ray studies with subsequent molecular genetic verification of the diagnosis is given. A frequent pathogenic missense mutation p.Arg248Cys was found in exon 7 of the FGFR3 gene.

Keywords: thanatophoric dysplasia, fibroblast growth factor, clinical case.

Поступила 30.08.2022

УДК 616.831-009.11

СИНДРОМ ПРАДЕРА-ВИЛЛИ У НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Прилуцкая В.А.[1], Калинина Е.А.[2], Валентюкевич Т.С.[2], Еремина Е.А.[2], Требка Е.Г.[2], Петрученя А.В.[1], Елиневский Б.Л.[2]

[1] Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», [2] Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. С развитием медицины стало возможным выявление редких генетических заболеваний, что при своевременной диагностике и лечении улучшает качество жизни пациентов и уменьшает социальную нагрузку на государство в долгосрочной перспективе. Одним из таких заболеваний является синдром Прадера-Вилли. В статье описаны анамнестические сведения, основные диагностические критерии, лабораторно-инструментальные данные пациентов с синдромом Прадера-Вилли при рождении и в раннем возрасте. Описанный клинический случай синдрома Прадера-Вилли у недоношенного новорожденного от матери с гестационным сахарным диабетом демонстрирует типичные и атипичные клинические проявления, необходимость междисциплинарного подхода и постоянного мониторинга состояния пациентов с данной генетической патологией.

Ключевые слова: синдром Прадера-Вилли, новорожденный, недоношенный, антропометрические показатели, диагностика.

Введение. Синдром Прадера-Вилли (СПВ) представляет собой клинически и генетически гетерогенное заболевание. СПВ был первым признанным заболеванием человека, связанным с геномным импринтингом, и первым, для которого была показана связь с однородительской дисомией [1, 2].

Фенотип СПВ обусловлен отсутствием экспрессии ряда генов, расположенных в хромосомном локусе 15q11-q13 и в норме экспрессируемых на хромосоме 15 отцовского происхождения.

Нарушения экспрессии унаследованных от отца генов в области PWS хромосомы 15 может быть обусловлено несколькими генетическими механизмами:

- делеция 15q11.2-q13 отцовской хромосомы – от 50 до 75% случаев;
- однородительская дисомия материнской хромосомы – от 20 до 50%;
- дефекты центра импринтинга – приблизительно 2%;
- транслокация с вовлечением хромосомы 15 – <0,1% случаев [3, 4].

При наличии у ребенка одного из двух наиболее частых генетических вариантов синдрома (делеция, однородительская дисомия) риск повторения синдрома в семье очень низкий (менее 1%). При выявлении дефекта импринтинга, риск рождения ребенка с СПВ в семье может увеличиваться до 50%. Когда делеция является результатом транслокации или структурных перестроек с вовлечением 15 хромосомы, риск повторных случаев может достигать 25% [4–6].

Распространенность в мире варьирует в пределах от 1:15000 до 1:30000 новорожденных [1, 3]. Хотя оценки распространенности в разных исследованиях различаются, что, вероятно, связано с использованием разных методов выявления. В настоящее время нет убедительных доказательств повышенного риска в конкретных странах или популяциях. В Беларуси заболевание встречается с частотой 1:18 000 [6].

Пренатально СПВ может проявляться сниженной двигательной активностью плода, неправильным внутриутробным положением (наиболее распространенное – тазовое предлежание) [7], в связи с чем требуется проведение оперативного родоразрешения. Дети с СПВ обычно рождаются доношенными, с внутриутробной гипотрофией [8].

Основные характеристики данной патологии: гипотония, которая начинается с внутриутробного этапа развития, в дальнейшем – трудности вскармливания, задержка моторного развития, нарушение интеллектуального развития и умственная отсталость, гипогонадизм [8–11]. К концу первых двух лет жизни без своевременного оказания медицинской помощи констатируются патологическое ожирение, что усугубляется гиперфагией с отсутствием чувства насыщения; низкий рост; характерные черепно-лицевые дисморфии и особенности телосложения. Для более старшего возраста характерны типичный поведенческий фенотип, который включает приступы гнева и компульсивные расстройства [10, 12].

Большинство исследователей ведущую роль в патогенезе СПВ отводят гипоталамической дисфункции. В пользу этой теории свидетельствует отсутствие чувства насыщения, наличие гипогонадизма, данные о структурных изменениях в головном мозге у данной категории пациентов. Так, Iughetti L. и соавт. при МР-исследовании головного мозга выявили структурные изменения у 67% пациентов с данной патологией: в 49,4% случаев имела место гипоплазия гипофиза, у 11% пациентов отмечалось увеличение размеров желудочков мозга [13].

Более детальная характеристика клинических проявлений у пациентов с СПВ в зависимости от возраста представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика клинических проявлений пациентов с синдрома Прадера-Вилли в зависимости от возраста

Неонатальный период	Грудной возраст	Детский возраст	Подростковый возраст
Особенности проявления заболевания			
– тяжелая неонатальная мышечная гипотония; – снижение рефлексов, в частности сосательного и глотательного; – задержка роста; – задержка моторного развития; – гипогонадизм (у девочек – гипоплазия малых половых губ и клитора, у мальчиков – крипторхизм); – апноэ сна; – гиповентиляция; – нарушение терморегуляции; – частые респираторное заболевания.	– слабый крик; – гипотония (течение не прогрессирующее, после 8–11 мес редуцируется, может исчезнуть к 2–4 годам); – задержка темпов развития; – задержка речевого развития; – начинают сидеть самостоятельно в 11–12 мес., ползать в 15–16 мес., ходить в 24–27 мес., говорить в 38–39 мес.	– снижение синтеза соматотропина; – тяжелые формы ожирения (начинается с 2 лет); – обсессивно-компульсивные расстройства; – перепады настроения; – возможна выраженная умственная отсталость (IQ65); – темпы окостенения снижены.	– снижение синтеза соматотропина; – тяжелые формы ожирения; – страбизм; – гипопигментация; – сколиоз; – гипоплазия зубной эмали, кариес; – аномалии прикуса; – обсессивно-компульсивные расстройства; – перепады настроения; – возможна выраженная умственная отсталость (IQ65); – темпы окостенения снижены; – артикуляционно-речевые нарушения; – низкая физическая активность.
Фенотипические черты			
– маленькие стопы и кисти (акромикрия); – короткие пальцы; – страбизм; – долихоцефалия; – низкий рост волос; – узкое височное расстояние; – миндалевидные глаза; – опущенные углы рта; – тонкая верхняя губа; – гипопигментация радужной оболочки и кожи; – гипопигментация волос относительно других членов семьи.	– увеличенное соотношение окружности головы к окружности груди; – низкий рост; – гипопигментация радужной оболочки и кожи.	– гипопигментация радужной оболочки и кожи; – снижение мышечной массы тела; – гиперфагия с прогрессирующим ожирением тяжелой степени.	– сниженный темп роста; – низкий ростовой скачок; – ожирение; – гипопигментация радужной оболочки и кожи; – возможно раннее появления оволосения подмышечной и паховой области, однако другие вторичные половые признаки появляются с опозданием или отсутствуют.

Вероятно, существует некоторая связь между типом генетического дефекта и фенотипическими особенностями, наблюдаемыми у лиц с СПВ. Лица

с однородительской дисомией обычно имеют менее отчетливые физические особенности, более высокие коэффициенты интеллекта (IQ) и более легкие поведенческие проблемы, чем люди с СПВ, вызванными делециями. Однако пациенты с однородительской дисомией более склонны к аутистическому поведению и психозу.

В связи с разнообразной клинической картиной, развитием современных генетических методов исследования, доступностью технологий были адаптированы критерии диагностики СПВ, которые представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Диагностические клинические критерии СПВ [4]

Возраст, лет	Клинические признаки
С рождения до 2	Гипотония и вялость сосания
2–6	Неонатальная гипотония и вялость сосания в анамнезе. Задержка психомоторного и/или речевого развития
6–12	Неонатальная гипотония и вялость сосания в анамнезе. Задержка психомоторного и/или речевого развития. Гиперфагия, ожирение
12 и старше	Умственная отсталость, обычно легкой степени тяжести. Гиперфагия, ожирение, гипогонадизм, обсессивно-компульсивные расстройства, вспышки гнева.

Диагностика СПВ основана на молекулярно-генетическом или молекулярно-цитогенетическом методе исследования у пациентов с клиническими проявлениями синдрома [5, 6, 8, 14]. Первым и наиболее важным методом исследования в молекулярной диагностике является анализ метилирования в критической области PWS на 15q11.2-13., который позволяет определить родительское происхождение хромосомы 15.

Идентификация мутации – при обнаружении аномального метилирования проводятся дальнейшие исследования для определения типа мутации, что важно для целей генетического консультирования:

– Делеции области, критической для СПВ, обнаруживаются с помощью флуоресцентной гибридизации in situ (FISH) или с помощью хромосомного микроматричного анализа (chromosomal microarray, CMA). Если FISH или CMA положительны, следует обследовать других членов семьи, чтобы исключить наличие транслокации.

– Однородительская дисомия. Тестирование на однородительскую дисомию (анализ ДНК-полиморфизма) включает микросателлитные зонды или однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) и проводится у родителей и больного ребенка.

– Дефекты центра импринтинга. Если микросателлитные маркеры не выявляют однородительскую дисомию, то подозревается мутация или делеция в центре импринтинга. Для установления этой причины и определения риска повторения при будущих беременностях могут потребоваться дальнейшие диагностические молекулярно-генетические исследования. Большинство дефектов импринтинга представляют собой «эпимутации», при которых импринт, а не основная последовательность ДНК, является аномальным; в этих случаях риск повторения при будущих беременностях низкий. Меньшая часть дефектов импринтинга (менее 1%

случаев СПВ) вызвана делециями в центре импринтинга, что сопряжено с более высоким генетическим риском.

Лечение основано на коррекции осложнений основного заболевания, профилактике вирусно-бактериальных инфекций, включает диетотерапию, коррекцию поведенческих нарушений [1, 14, 15]. В литературе показано положительное влияние терапии рекомбинантным гормоном роста (рГР) на антропометрические параметры, а при начале лечения до 1–2 лет и на моторное развитие, благодаря улучшению мышечной функции [16, 17]. Доза рГР колеблется от 0,035 мг/кг/сут, достигая показателя, не превышающего 2,7 мг/сут. Результаты многих исследований показали, что гормон роста улучшает когнитивные функции и показатели IQ у пациентов, способствует улучшению пропорций тела, мышечной массы и уменьшению апноэ во сне [14, 16, 17]. У детей старше 3 лет в последние годы изучается вопрос интраназального введения окситоцина, показано, что он оказывает положительное влияние на социальное поведение и поведение при приеме пищи у детей этой возрастной группы [18]. Физиотерапевтическое лечение используется для улучшения и стабилизации мышечного тонуса [14].

Клиническое наблюдение

Пациент Н., мальчик, родился 22.04.2022 в сроке 35 недель, от 4-й беременности, 3-х родов. В анамнезе вторая беременность неразвивающаяся. Настоящая беременность протекала на фоне кольпита в 11 недель, 20 недель, многоводия на 20 неделе, ОРВИ в 26 недель. Экстрагенитальная патология: миопия слабой степени, субклинический гипотиреоз. Осложнения беременности: многоводие, хроническая плацентарная недостаточность, хроническая гипоксия плода, гестационный сахарный диабет (ГСД).

Состояние при рождении удовлетворительное. Масса тела 3000 г, длина тела 53 см, окружность головы 36 см, окружность груди 32 см. Оценка по шкале Апгар 8/8 баллов. При повторном динамическом осмотре через 30 минут поза лягушки, выраженная гипотония, гиподинамия, снижение рефлексов. В возрасте 3 дней жизни для дальнейшего обследования и лечения ребенок переведен в отделение для недоношенных новорожденных РНПЦ «Мать и дитя» с последующими госпитализациями в педиатрическое отделение для детей с перинатальным поражением нервной системы, врожденной и наследственной патологией.

При поступлении общее состояние пациента средней степени тяжести. Кожные покровы бледно-розовые, чистые. Слизистые чистые. Крик слабый. Зрачки D=S. Реакции сосредоточения нет. Самостоятельно сосет 5–9 мл, докорм за счет зондового кормления. Мышечный тонус снижен, рефлексы снижены (положительный Моро, отрицательные: Бабкина, хватательный, опора, шаг, защитный, сосательный). Поза лягушки. Большой родничок 2,5×2,5 см. Дыхание ритмичное, симметричное, ослаблено. проводится во все отделы. ЧД 48 в минуту. Тоны сердца ритмичные, систолический шум. ЧСС 156 ударов в минуту. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации. Печень +1,5 см, селезенка у края реберной дуги. Стул желтый, кашицеобразный. Мочится достаточно. Двусторонний крипторхизм.

Глюкоза крови в первые трое суток колебалась от 7,29 ммоль/л до 3,7 ммоль/л. Общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови без патологических изменений.

Гормоны щитовидной железы 26.04.2022: свободный тироксин 17,0 пмоль/л; ТТГ 14,78 мМЕ/л; 11.05.2022: свободный тироксин 13,2 пмоль/л, ТТГ 6,5 мМЕ/л; 24.05.2022 ТТГ 4,99 мМЕ/л.

УЗИ щитовидной железы: объем щитовидной железы соответствует нижней границе возрастной нормы.

УЗИ органов брюшной полости: без патологии.

ЭХО-КГ: Открытое овальное окно (ООО). Дополнительные хорды в полости левого желудочка (ДХЛЖ).

УЗИ мошонки: признаки двустороннего пахового крипторхизма.

Нейросонография (НСГ): Эхо-признаки незрелости и перивентрикулярного отека.

МРТ головного мозга и лицевого черепа, позвоночника: признаки перивентрикулярной, субкортикальной лейкомаляции в стадии образования кист. МР-данных за интракраниальный объемный процесс, видимых проявлений нарушений мозгового кровообращения, МР-патологию шейного, грудного отдела позвоночника не выявлено.

Ребенок консультирован врачом-неврологом: Нарушение психомоторного развития с выраженной мышечной гипотонией. Синдром Прадера-Вилли? Перивентрикулярная, субкортикальная лейкомаляция (по данным МРТ головного мозга). Апноэтический синдром в раннем неонатальном периоде.

Учитывая сопутствующую симптоматику: выраженную гипотонию, снижение сосательного рефлекса, синдром апноэ в раннем неонатальном периоде, выраженный лицевой дисморфизм (высокий лоб, короткие глазные щели, эпикант, маленькая нижняя челюсть, плоское переносье, тонкий нос, готическое небо), пальцы рук длинные, конусовидной формы, двусторонний крипторхизм, гипоплазия мошонки, – было заподозрено наследственное заболевание. Выполнены лабораторные исследования: тандемная масс-спектрометрия (сухие пробы крови) – содержание аминокислот и ацилкарнитинов в пределах нормы; активность лизосомных ферментов в лейкоцитах в пределах нормы – исключены лизосомные болезни накопления, молекулярно-генетическая диагностика спинальной амиотрофии – мутация в гене SMN1 не выявлена.

Цитогенетическое и молекулярно-цитогенетическое (FISH) исследования: кариотип – 46,XY, ish del(15)(q11-13)(GABRB3-).

Заключение врача-генетика: делеция области 15(q11–13), синдром Прадера-Вилли.

Таким образом, проведение у недоношенного мальчика диагностического поиска причин развития симптомокомплекса «вялого ребенка» [19] с учетом анамнестического, объективного, лабораторного и инструментального обследования позволило своевременно диагностировать данное заболевание.

При последующем стационарном лечении отмечалась положительная динамика результатов лабораторно-инструментального обследования.

Гормоны щитовидной железы в сыворотке крови 28.07.2022. Свободный тироксин 12,8 пмоль/л (N 10,0–28,8) – норма. Тиреотропный гормон 1,71 мМЕ/л (N 0,4–4,2) – норма.

УЗИ щитовидной железы 22.07.2022. Объем железы меньше возрастной нормы.

ЭХО-КГ 21.07.2022. ООО (2 шунта диаметром 3–3,5 мм). ДХЛЖ.

УЗИ тазобедренных суставов 22.07.2022. Диспластичные суставы тип 2В с обеих сторон.

Осмотр врача-офтальмолога 28.07.2022: блефароптоз 3 степени правого глаза, 2 степени левого глаза. Непроходимость носослезного канала правого глаза.

Динамика антропометрических показателей пациента Н. отражена в таблицах 3, 4.

Таблица 3 – Антропометрические показатели ребенка Н

Возраст ребенка	Масса тела, г	Длина тела, см	Окружность головы, см	Окружность груди, см
0 дней, при рождении	3000	53,0	36,0	32,0
7 дней жизни	3080	53,0	36,5	32,0
14 дней жизни	3065	54,0	37,0	33,0
1 месяц	3680	55,0	38,0	35,0
1 месяц 14 дней	4040	56,0	38,5	36,5
2 месяца	4660	59,0	39,5	38,0
3 месяца	5150	60,0	40,5	39,5

Таблица 4 – Динамика показателей физического развития у пациента Н., рассчитанная с помощью калькулятора INTERGROWTH-21

Возраст	Масса тела			Длина тела			Окружность головы		
	кг	z-скор	перцентиль	см	z-скор	перцентиль	см	z-скор	перцентиль
35 нед. 2 дня	3,00	1,08	86,02	53	3,02	99,88	36	2,72	99,68
42 нед. 2 дня	4,42	1,74	95,93	56	2,79	99,74	38	2,40	99,19

В клиническом симптомокомплексе новорожденного пациента с генетически подтвержденным синдромом Прадера–Вилли отсутствует часто встречающаяся внутриутробная задержка роста [20]. Соматометрический статус новорожденного имел особенность не характерную для синдрома Прадера-Вилли, что обусловлено наличием у матери ребенка во время беременности ГСД, при котором отмечается формирование фетальной макросомии. Замедление скорости прибавок массы тела в первые три месяца жизни ребенка могут свидетельствовать об особенностях гормонального контроля процессов развития.

Заключение. СПВ – редкое генетическое заболевание, которое влияет на метаболизм и вызывает изменения фенотипа, нутритивного статуса и психомоторного развития новорожденных и детей раннего возраста. Оказание медицинской помощи таким пациентам направлено на раннюю диагностику заболевания, своевременное устранение симптомов и профилактику осложнений и включает следующие направления: обеспечение и мониторинг получения необходимого количества питательных веществ на первом году жизни; лекарственная поддержка при снижении уровня гормонов гипоталамуса; междисциплинарный подход при оказании медицинской помощи (врач-неонатолог, врач-педиатр, врач-генетик, врач-невролог, логопед, врач-эндокринолог, врачей лабораторной диагностики, специалистов ультразвуковых и рентгенологических методов визуализации и др.). Описанный

клинический случай синдрома Прадера-Вилли у недоношенного новорожденного от матери с гестационным сахарным диабетом демонстрирует типичные и атипичные клинические проявления. Ранняя диагностика способствует своевременному оказанию помощи детям с редкими генетическими заболеваниями, тем самым улучшая прогноз адаптации и социализации в будущем пациентов с данной патологией.

Литература

1. Синдром Прадера-Вилли / И. Ю. Мельникова [и др.] // Лечение и профилактика. – 2022. – Т. 12. – № 3. – С. 36–43.
2. Angulo, M.A. Prader-Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings / M.A. Angulo, M.G. Butler, M.E. Cataletto // J. Endocrinol. Invest. – 2015. – Vol. 38. – P. 1249–1263.
3. Prader-Willi syndrome: reflections on seminal studies and future therapies / M.S. Chung [et al.] // Open Biol. – 2020. – Vol. 10. – № 9. – Art. 200195.
4. The changing purpose of Prader-Willi syndrome clinical diagnostic criteria and proposed revised criteria / M. Gunay-Aygun [et al.] // Pediatrics. – 2001. – Vol. 108. – № 5. – Art. E92.
5. Саженова, Е.А. Стандарты молекулярно-генетической ДНК-диагностики болезней геномного импринтинга на примере синдромов Прадера-Вилли и Энгельмана / Е.А. Саженова, И.Н. Лебедев // Медицинская генетика. – 2015. – Т. 14. – № 9(159). – С. 3–10.
6. Синдром Прадера-Вилли в Беларуси: генетическая структура и фенотипическая характеристика / О.М. Хурс [и др.] // Изв. Нац. Академии наук Беларуси. Сер. мед. наук. – 2010. – № 1. – С. 5–10.
7. Prenatal and Neonatal Characteristics of Children with Prader-Willi Syndrome / L.N. Grootjen [et al.] // J. Clin. Med. – 2022. – Vol. 11. – Art. 679.
8. Хименко, Т.Н. Синдром Прадера-Вилли в практике врача-педиатра, современные подходы в диагностике и лечению / Т.Н. Хименко, А.А. Адаховская // Здоровье ребенка. – 2015. – № 4(64). – С. 118–123.
9. Acute Respiratory Distress in a Pediatric Patient With Prader-Willi and Moebius Syndromes / J. Thomas [et al.] // Cureus. – 2022. – Vol. 14. – № 9. – Art.e29335.
10. Клинические трудности диагностики синдрома Прадера-Вилли / Ю.А. Парамонова [и др.] // Врач. – 2020. – Т. 31. – № 3. – С. 65–68.
11. Савельева, Н.А. Особенности раннего развития ребенка с синдромом Прадера-Вилли и эпилепсией / Н.А. Савельева, А.Б. Пальчик, Т.П. Калашникова // Вопросы психического здоровья детей и подростков. – 2022. – Т. 22. – № 2. – С. 61–73.
12. Особенности ожирения и метаболических нарушений при синдроме Прадера-Вилли у детей / Н.Н. Волеводз [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2014. – № 1. – С. 24–31.
13. Pituitary height and neuroradiological alterations in patients with Prader-Labhart-Willi syndrome / L. Iughetti [et al.] // Eur. J. Pediatr. –2008. – Vol. 167. – P. 701–702.
14. Butler, M.G. Prader-Willi Syndrome – Clinical Genetics, Diagnosis and Treatment Approaches: An Update / M.G. Butler, J.L. Miller, J.L. Forster // Curr. Pediatr. Rev. – 2019. – Vol. 15. – № 4. – P. 207–244.
15. Прадера-Вилли: новые возможности в лечении детей. / Е.А. Богова, Н.Н. Волеводз // Проблемы эндокринологии. – 2013. – №59 (4). – С. 33–40.
16. Final adult height in children with Prader-Willi syndrome with and without human growth hormone treatment / M.A. Angulo [et al.] // Am. J. Med. Genet. – 2007. – Vol. 143A. – № 13. – P. 1456–1461.
17. Correlation of Genotype and Perinatal Period, Time of Diagnosis and Anthropometric Data before Commencement of Recombinant Human Growth Hormone Treatment in Polish Patients with Prader–Willi Syndrome / A. Lecka-Ambroziak [et al.] // Diagnostics. – 2021. – Vol. 11. – Art. 798.
18. Oxytocin in young children with Prader-Willi syndrome: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial investigating 3 months of oxytocin / L. Damen [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf.). – 2021. – Vol. 94. – № 5. – P. 774–785.
19. Дифференциальный диагноз при синдроме вялого ребенка / С.В. Думова [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2022. – Т. 101. – № 1. – С. 171–178.
20. Anthropometric characteristics of newborns with Prader-Willi syndrome / A. Salvatoni [et al.] // Am. J. Med. Genet. – 2019. – Vol. 179. – № 10. – P. 2067–2074.

PRADER-WILLI SYNDROME IN NEWBORN AND INFANT CHILDREN: LITERATURE REVIEW AND CASE STUDY

Prylutskaya V.A.[1], Kalinina E.A.[2], Valentyukevich T.S.[2], Eremina E.A.[2], Trebka E.G.[2], Petruchenya A.V.[1], Elinevsky B.L.[2]

[1] Belarusian State Medical University,
[2] State institution «Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child», Minsk, Belarus

With the development of medicine, it has become possible to identify rare genetic diseases, which, with timely diagnosis and treatment, improves the quality of life of patients and reduces the social burden on the state in the long term. One such disease is Prader-Willi syndrome. The article describes anamnestic information, main diagnostic criteria, laboratory and instrumental data of patients with Prader-Willi syndrome at birth and at an early age. The described clinical case of Prader-Willi syndrome in a premature newborn from a mother with gestational diabetes mellitus demonstrates typical and atypical clinical manifestations, the need for an interdisciplinary approach and constant monitoring of the condition of patients with this genetic pathology.

Key words: Prader-Willi syndrome, newborn, premature, anthropometric indicators, diagnostics.

Поступила 28.10.2022

УДК 616-007.21:575.113.1

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ НЕКОТОРЫХ ФОРМ НИЗКОРОСЛОСТИ

Сокольник В.П.

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

Резюме. Рост организмов является фундаментальным биологическим процессом, отображающим их эмбриональное и постнатальное развитие. Это мультифакториальная особенность, зависящая от генетических факторов и факторов внешней среды. С суммарной частотой встречаемости 1 на 100 индивидуумов дефекты роста ответственны за большое количество случаев, требующих медицинского внимания. В настоящей статье мы проанализируем данные о молекулярных основах синдромальных форм низкорослости, которые относительно часто наблюдают врачи в Беларуси.

Ключевые слова: низкорослость, синдром Рассела–Сильвера, синдром Вильямса, синдром Нунен, синдром Корнелии де Ланге, синдром Рубинштейна–Тейби.

Введение. Оценка показателей роста преимущественно основана на антропометрических критериях. Исследования последних лет направлены на установление этиологических причин таких особенностей. Согласно данным литературы, до 80% случаев низкорослости у детей имеет генетическую природу. В основе её лежат хромосомные и генные аномалии. Известно, что рост контролируется множеством генных продуктов. Соответственно, многие мутантные гены и их белковые производные могут приводить к нарушению этого процесса. Так, дефицит гормонов роста и дефекты их рецепторов, а также мутации в генах, приводящих к скелетным дисплазиям, часто являются причиной фенотипа дефектного роста. Некоторые гены, изменённые у пациентов с низкорослостью, в норме вовлечены в механизмы клеточной пролиферации, клеточной подвижности, дифференцировки и апоптоза. Известно, что и мутации в генах, кодирующих белки, задействованные в репарации поврежденной ДНК, приводят к низкорослости. Большое количество генных дефектов может являться причиной как изолированных формы низкорослости, так и отвечать за формирование наследственных синдромов, сопровождающихся этим симптомом, при этом такая гетерогенность зачастую является внутри семейной [1–5]. Наследственные синдромы значительно ухудшают качество жизни пациентов и представляют собой сложную диагностическую задачу на различных этапах индивидуального развития таких детей, потому что наличие определённых пороков развития, генных дефектов и их соответствие во многих случаях всё ещё далеки от окончательного понимания. Для ответов на эти вопросы требуются дальнейшие исследования.

Цель исследования. Проанализировать данные литературы относительно молекулярных предпосылок синдромальных форм низкорослости, которые часто встречаются в белорусской популяции.

Синдром Рассела–Сильвера (Russell–Silver). Синдром Рассела–Сильвера является одним из наиболее распространённых синдромов, сопровождающихся низкорослостью. Дети рождаются с выраженной пренатальной гипоплазией. Средняя масса при рождении 1900–2000 г. Дальнейшее развитие таких детей также замедлено: их рост и масса всегда значительно ниже нормы. Умственное развитие обычно нормальное. Очень характерно лицо пациентов: оно треугольной формы, лоб выпуклый, рот маленький, уголки рта опущены. В отдельных случаях отмечают наличие расщелины нёба, низкого расположения ушных раковин и высокого нёба. Важным диагностическим критерием является нарушение развития опорно-двигательного аппарата – это, прежде всего, асимметрия туловища. Часто имеется клинодактилия мизинцев. Довольно часто нарушено развитие половых органов: имеют место крипторхизм, гипоплазия гениталий, гипоспадия, у девочек – гипертрофия клитора. Иногда отмечают двойственность наружных половых органов. Из внутренних органов наиболее часто поражается мочевая система. Описана односторонняя агенезия либо тазовая эктопия почек, сужение устьев мочеточников. При этом синдроме нет пороков развития внутренних органов, снижающих жизнеспособность. Кариотип обычно нормальный, иногда наблюдают инверсии или транслокации 11p15.5. Встречаются как спорадические наблюдения, так и наследственные формы [4, 6]. В таблице 1 представлены молекулярно-генетические изменения, выявленные у пациентов с синдромом Рассела–Сильвера [6].

Таблица 1 – Молекулярно-генетические исследования при синдроме Рассела–Сильвера [6]

Патогенные варианты и обнаруженные изменения		Пропорция пациентов, имеющих изменения
Xp11	Потеря метилирования локуса *H19/IGF2* (отцовского происхождения)	~35–50%
	Соматический мозаицизм по однородительской дисомии хромосомы 11 (материнского происхождения), инверсия или транслокация 11p15.5	Редко
	Дупликация 11p15.5 (материнская)	Неизвестно
Xp7	Материнская однородительская дисомия хромосомы 7	~7–10%
	Микроделции, микродупликации хромосомы 7p, мозаичная трисомия 7	Редко
Изменения в гене *CDKN1C* (материнская трансмиссия)		1 семья
Изменения в гене *IGF2* (отцовская трансмиссия)		Несколько случаев
Изменения в гене *PLAG1*		Редко
Изменения в гене *HMGA2*		Редко
Неизвестно		30–40%

Как видно из таблицы синдром Рассела–Сильвера в генетическом смысле является гетерогенным состоянием. Молекулярно-генетические исследования позволили выявить изменения приблизительно у 60% пациентов. Гипометилирование *ICR1* (*imprinting control region 1*), которую ещё называют межгенной дифференциально метилированной областью *H19/IGF2* IG-*DMR* (IG-*DMR – intergenic differentially methylated region*), наблюдают у 35–50% пациентов. Материнская однородительская дисомия хромосомы 7 имеется у 7–10% заболевших. Обнаружено небольшое число пациентов с дупликациями, делециями, или транслокациями, затрагивающими импринтинговые центры на хромосоме 11p15.5, а также с микроделециями, микродупликациями хромосомы 7p. Достаточно редко встречаются пациенты с патогенными вариантами в генах *CDKN1C, IGF2, PLAG1*, или *HMGA2.*

Таблица 2 – Патогенные гены при синдроме Рассела-Сильвера [6]

Ген	Хромосомный локус	Белок
CDKN1C	11p15.4	Cyclin-dependent kinase inhibitor 1C
H19	11p15.5	Unknown
HMGA2	12q14.3	High mobility group protein HMGI-C
IGF2	11p15.5	Insulin-like growth factor II
PLAG1	8q12.1	Zinc finger protein PLAG1

В большинстве случаев пробанд единственный больной в семье, и этот синдром ассоциирован с генетическими либо эпигенетическими de novo изменениями (потерей метилирования по отцовскому импринтинговому локусу *H19/IGF2* или материнской импринтинговой дисомией хромосомы 7). Синдром может также иметь место при наличии вариабельного количества копий генов на хромосомах 7 и 11, либо патогенных вариантов в генах *CDKN1C, IGF2, PLAG2*, или *HMGA2.* Однако приблизительно у 40% пациентов, клинические критерии которых соответствуют синдрому Рассела-Сильвера, молекулярно-генетические и цитогенетические исследования не позволили выявить изменений [6].

Ниже остановимся кратко на генетическом локусе, который наиболее часто подвержен эпигенетическим изменениям при этом синдроме. Как было отмечено выше, импринтинговый локус *H19/IGF2* расположен у человека на хромосоме 11p15.5 и представляет собой консервативный генный кластер, играющий существенную роль в эмбриональном развитии, контроле роста и онкогенезе. Среди генов, входящих в этот кластер, гены *IGF2* (insulin-like growth factor 2) и *H19*. Оба гена регулируются межгенной дифференциально метилированной областью *ICR1*. Генный продукт *H19* представляет собой длинную некодирующую *РНК* (lncRNA – long noncoding RNA). При синдроме Рассела-Сильвера гипометилирование *ICR1* приводит к биаллельной экспрессии этой РНК и биаллельному выключению экспрессии *IGF2* (6).

На экспериментальных животных показано, что *Igf2* экспрессируется из отцовского аллеля, а *lncRNA H19* – из материнского. *LncRNA H19* контролирует 9 генов из *IGN* (IGN – imprinted gene network). Оба гена функционально активны в период эмбриогенеза, а после рождения их экспрессия снижается. *LncRNA H19* продуцирует также *microRNA* (miRNA-675) из высоко консервативной области первого экзона. *MiRNA-675* контролирует рост плаценты в конце гестации посредством регуляции экспрессии гена *Igf 1R*. Таргетная делеция (H19Δ3) вызывала фенотип избыточного роста, который был отменён реэкспрессией *H19*. Эта делеция приводила также к биаллельной экспрессии гена *Igf2* (35% уровня суммарного генного продукта экспрессировалось с материнского аллеля, который в норме являлся молчащим для этого гена). Более того, 8 других генов, принадлежащих к импринтинговой генной сети (*IGN)*, при наличии такой делеции имели повышенную экспрессию. Результаты позволили предположить, что *H19* реализует свои функции посредством транс-действия, и таким образом регулирует экспрессию *IGN*-генов, что в свою очередь оказывает влияние на рост эмбриона. Ниже приведены данные об одном из предполагаемых механизмах действия *lncRNA H19* в реализации подобных регуляторных возможностей. Так, было показано, что *lncRNA H19* является физическим и функциональным партнёром белка *MBD1* (methyl-CpG binding domain protein 1). Предполагается, что комплекс *H19-MBD1* посредством его взаимодействия с гистоновыми лизин метилтрансферазами вовлечен в поддержание репрессивных гистоновых меток H3K9me3 на дифференциально метилированных областях мышиных генов *Igf 2, cb Slc38a4 и Peg* 1. В частности, показана ассоциация *MBD1* и лизин метилтрансфераз *SETDB1* и *SUV39H1*, которые ответственны за метилирование гистона H3K9 [7].

Исследователи обнаружили, что длинная некодирующая *РНК (lncRNA) H19* аберрантно экспрессируется в условиях воспалительного процесса и что её повышенная экспрессия может подавлять выживаемость, пролиферацию и химиорезистентность раковых клеток при гепатоклеточной карциноме [8].

С биохимическими особенностями, субклеточной локализацией и функциональными нагрузками генных производных *SETDB1 и SUV39H1*, а также их ролью в развитии организмов и патогенезе заболеваний можно ознакомиться в обзорной работе V. K. Rao с соавторами [Epigenetics, 2017, Vol.12, N. 3, P. 177-186]. Данные о наличие генных и хромосомных изменений в местах локализации *SETDB1 (TDRD21)* и *SUV39H1* в семьях, имеющих детей с синдромом Рассела-Сильвера, в доступной литературе нами не найдены. Известно, что кроме хромосомных аберраций, затрагивающих хромосомы 11 и 7, перестройки других хромосом, возможно, могут являться этиологическими причинами этого синдрома. Среди прочих отмечают микроделеции 1q21 [K. Ounap. Mol. Syndromol, 2016, 7:110–121]. Следует отметить, что хромосомная локализация *TDRD21* (*SETDB1*) – 1q21.3 [HGNC, 2019].

Синдром Вильямса (Williams). При рождении дети имеют низкий рост и вес. Популяционная частота 1: 10000.

Клинические признаки включают необычное лицо: эпикант, отёчность век, короткий нос с открытыми вперёд ноздрями, широкая верхняя челюсть, полные щёки, маленькая нижняя челюсть, открытый рот, оттопыренные уши. Часто встречаются голубые радужки со своеобразным звёздчатым рисунком. Характерны также надклапанный стеноз аорты или легочной артерии, гиперкальциемия. Отмечают умственную отсталость различной степени. С возрастом заболевание утяжеляется, прогрессирует патология сердца, формируется кифосколиоз, лордоз, ограничение подвижности суставов, стеноз уретры [5].

Синдром Вильямса часто обусловлен гемизиготной делецией, включающей в себя приблизительно 26–28 генов на хромосоме 7q11.23 [9]. Среди них: *CLIP2, ELN, GTF2I, GTF2IRD1, LIMK1, BAZ1B, STX1A, CYLN2*. В настоящее время сердечно-сосудистые нарушения связывают с гаплонедостаточностью гена *ELN*, в то время как гены *STX1A, LIMK1, CYLN2, BAZ1B, GTF2IRD1* и *GTF2I*, предположительно, ответственны за когнитивный и поведенческий фенотип. Исследователи также полагают, что отсутствие гена *NCF1*, вероятно, играет протекторную роль в развитии гипертензии. Пациенты, у которых делеция не затрагивает этот ген, имеют больший риск её развития [9, 10, 11].

В то время как большинство пациентов с этим синдромом имеют классические делеции, около 2% являются носителями относительно небольших делеций. В работе F. Hoeft с соавт. приведены данные по изучению влияния на анатомические особенности мозга, зрительно-пространственные функции и познавательные способности трёх атипичных делеций. Одна из них включала в себя гены *GTF2I* и *GTF2IRD1*, вторая – область от гена *TRIM50/FKBP* до *STX1A* и третья – это мелкая делеция между *ABHD11* и *LIMK1*. Была показана роль *GTF2I* и *GTF2IRD1* в строении серого вещества и морфологии внутритеменной борозды, которая влияет на зрительно-пространственные функции. Ген *LIMK1* и, возможно, другие гены, расположенные между *ABHD11* и включающие *RFC2*, имеют отношение к строению миндалевидного тела и латеральной затылочно-височной извилины, а *CYLN2/STX1A* вовлечены в развитие белого вещества. Однако механизмы влияния этих генов на анатомию мозга и поведенческие особенности не изучены. Известно, что ген *GTF2I* кодирует многофункциональный белок с определённой ролью в транскрипции и трансдукции. *GTF2I и GTF2IRD1* широко экспрессируются в мозге экспериментальных животных на протяжении эмбриональных стадий, а у взрослых их продукты присутствуют в нейронах. Предполагается, что *LIMK1* является компонентом внутриклеточного сигналинга, вовлеченного в развитие мозга [12].

Синдром Нунен (Noonan). Больные с синдромом Нунен имеют характерные лицевые особенности: широкий лоб, гипертелоризм, птоз, плоскую спинку носа, гипоплазию подбородка, низко расположенные ушные раковины. Отмечают деформацию грудной клетки. Типичный признак – наличие крыловидных складок на шее. Часто наблюдаются пороки сердца: наиболее типичен клапанный стеноз легочного ствола, изолированный либо в сочетании с дефектом межпредсердной перегородки. Примерно 50% страдают олигофренией. У мальчиков часто диагностируют крипторхизм.

Частота встречаемости синдрома варьируется от 1 на 1000 до 1 на 2500 индивидуумов [4, 13].

В настоящее время установлено, что за синдром Нунен ответственны патогенные варианты по меньшей мере 9 генов [14], которые приведены в таблице 3.

Таблица 3 – Патогенные гены при синдроме Нунен [14**]**

Ген	Хромосомный локус	Белок	Пропорция индивидуумов, имеющих патогенные варианты
BRAF	7q34	Serine/threonine-protein kinase B-raf	<2%
KRAS	12p12.1	GTPase KRas	<5%
LZTR1	22q11.21	Leucine-zipper-like transcriptional regulator 1	неизвестна
MAP2K1	15q22.31	Dual specificity mitogen-activated protein kinase 1	<2%
NRAS	1p13.2	GTPase NRas	8 индивидуумов в 4 семьях
PTPN11	12q24.13	Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 11	50%
RAF1	3p25.2	RAF proto-oncogene serine/threonine-protein kinase	5%
RIT1	1q22	GTP-binding protein Rit1	5%
SOS1	2p22.1	Son of sevenless homolog 1	10–13%

Синдром Нунен, который вызван патогенными вариантами генов *BRAF, KRAS, MAP2K1, NRAS, PTPN11, RAF1, RIT1*, и *SOS1,* наследуется аутосомно-доминантно. Для патогенных вариантов гена *LZTR1* характерно как аутосомно-доминантное наследование, так и аутосомно-рецессивное. Около 50% пациентов имеют мутации в гене *PTPN11.* Существует клиническая гетерогенность синдрома. Предполагается, что патогенетические варианты в гене *PTPN11* обнаруживаются более часто, когда имеется легочной стеноз, в то время как гипертрофическая кардиомиопатия встречается реже у пациентов с мутациями в этом гене [15]. Указывается на строгую корреляцию гипертрофической кардиомиопатии с патогенетичскими вариантами в гене RAF1 [14].

Синдром Корнелии де Ланге (Cornelia de Lange). Один из основных признаков синдрома – выраженная пренатальная гипоплазия. Важными для диагностики являются

черепно-лицевые дизморфии: уменьшенная окружность черепа, густые сходящиеся над переносицей брови, длинные ресницы, маленький нос с вздёрнутым кончиком и вывернутыми ноздрями, микрогения, диспластичные низко расположенные ушные раковины, опущенные уголки рта. Пороки опорно-двигательной системы, такие как микромелия, клинодактилия мизинцев, редукционные пороки, синдактилия II–III на стопах и сгибательные контрактуры локтевых суставов, также характерны. Наблюдаются гипертрихоз, короткая шея, крипторхизм. Отмечены аномалии развития нервной системы, в половине случаев имеются пороки сердца и крупных сосудов, а также кисты в почках и нарушения поворота кишечника [4].

Таблица 4 – Патогенные гены при синдроме Корнелии де Ланге [16]

Ген	Хромосомный локус	Белок	Пропорция индивидуумов, имеющих патогенные варианты
HDAC8	Xq13.1	Histone deacetylase 8	Около 4%
NIPBL	5p13.2	Nipped-B-like protein	60%
RAD21	8q24.11	Double-strand-break repair protein rad21 homolog	<1%
SMC1A	Xp11.22	Structural maintenance of chromosomes protein 1A	Около 5%
SMC3	10q25.2	Structural maintenance of chromosomes protein 3	1–2%

Синдром Корнелии де Ланге, при котором имеются патогенные варианты генов *NIPBL*, *RAD21* и *SMC3*, наследуется аутосомно-доминантно. При наличии же мутаций в генах *HDAC8* или *SMC1A* наследование Х-сцепленное.

Синдром Рубинштейна-Тейби (Rubinstein-Taybi). Основные проявления синдрома сводятся к задержке психофизического развития, аномалиям лица и порокам развития пальцев. Хотя дети рождаются с почти нормальной массой тела, постнатальное развитие таких больных резко нарушено. Они значительно ниже своих сверстников. Характерна умственная отсталость, страдают моторная и речевая функции. Комплекс черепно-лицевых дизморфий включает в себя следующие признаки: лоб низкий, брови густые, часто имеется синофрис. Типичны микроцефалия, крючковатый с широкой спинкой нос, перегородка которого находится ниже крыльев. Часто отмечают антимонголоидный разрез глаз, гипертелоризм, эпикант, высокое нёбо. У больных описаны ретрогнатия и косоглазие, а также гримаса, напоминающая улыбку. Патология пальцев включает резко расширенные, утолщенные и укороченные ногтевые фаланги I пальцев кистей, часто расширены и дистальные фаланги остальных пальцев. Из пороков внутренних органов чаще других описывают аномалии развития мочевой системы: удвоение лоханок и мочеточников, одностороннюю арению и тазовую эктопию почек. В структуре пороков сердца преобладает персистирование артериального протока, реже встречаются дефекты межпредсердной перегородки и другие аномалии. Из пороков головного мозга наиболее часто наблюдают агенезию мозолистого тела [4].

Наследуется синдром аутосомно-доминантно и обычно является результатом возникших de novo мутаций.

Таблица 5 – Патогенные гены при синдроме Рубинштейна–Тейби [17]

Ген	Хромосомный локус	Белок	Пропорция индивидуумов, имеющих патогенные варианты
CREBBP	16p13.3	CREB-binding protein	50–60%
EP300	22q13.2	Histone acetyltransferase p300	8–10%

Синдром Робинова (Robinow). В 1969 году Робинов с соавторами описали необычный комплекс врождённых пороков развития, включающий низкорослость, гипоплазию половых органов и необычное строение лица – относительно большая голова, широкое переносье, гипертелоризм и короткий нос. Этот комплекс аномалий называют также синдромом «лица плода», так как такие особенности строения напоминают лицо 8–9-недельного эмбриона. Низкорослость связана с мезомелическим укорочением длинных трубчатых костей. Наиболее характерными рентгенологическими признаками синдрома являются закрытые спинно-мозговые грыжи, «полупозвонки», укорочение локтевых и пястных костей [4].

Тип наследования синдрома Робинова может быть как аутосомно-рецессивным, так и аутосомно-доминантным.

Ген *ROR2* для аутосомно-рецессивной формы локализован в области q22 хромосомы 9. Этот ген принадлежит к семейству рецепторов тирозин киназ. Ген включает в себя 9 экзонов, белок состоит из 941 аминокислоты. Синдром вызван различными гомозиготными мутациями – миссенс, нонсенс и мутациями со сдвигом рамки [18]. Предполагается, что *Ror2* необходим для должной пролиферации, созревания и функционирования хондроцитов, а также для нормального формирования оссификации.

Аутосомно-доминантные формы заболевания могут быть связаны с мутациями в генах сигнального пути *WNT*, таких как *WNTA5, FZD2, DRS2, DVL1, DRS3, DVL3*. *WNT*-сигнальный путь вовлечён во многие аспекты эмбрионального развития: регуляцию клеточной судьбы, клеточную миграцию и полярность, органогенез. При присоединении WNT-лигандов к их рецепторам запускается каскад внутриклеточных событий, которые приводят к присоединению активированного *DVL-белка* к рецепторам. В зависимости от того, какие рецепторы задействованы, сигналинг может быть каноническим (β-катенин зависимым) либо неканоническим – планарной клеточной полярности (PCP) и кальциевого пути. Существует около 19 WNT-лигандов, 10 Frizzled-рецепторов, и множество ко-рецепторов. Считается, что *WNTA5* действует через путь *JNK-PCP*, который опосредует тканевую полярность. Предполагается, что мутации в *WNTA5* могут нарушить PCP в хряще. Повышенная экспрессия *WNTA5* может вызывать укорочение длинных костей и задержку оссификации. На экспериментальных животных показано, что мутации в гене *WNTA5* имеют патогенетический эффект на хондрогенез, приводя к аномалиям конечностей [19].

Половые хромосомы и низкорослость. Хорошо известной хромосомной болезнью, ассоциированной с низкорослостью, является синдром Тернера (45X). Пациенты с этим синдромом имеют спектр проблем, которые, как предполагается, обусловлены моносомией генов общих для X и Y хромосом. Существует значительная клиническая вариабельность у пациентов с этим синдромом. Среди наиболее частых соматических особенностей отмечают врожденную лимфедему, двусторонние крыловидные складки шеи, коарктацию аорты и аномалии почек. Низкий или карликовый рост в сочетании с гонадным дизгенезом являются лидирующими симптомами этого заболевания [3, 20]. Цитогенетические исследования показали, что терминальная делеция короткого плеча X или Y хромосом ведёт к низкорослости. Была идентифицирована псевдоаутосомальная область *PAR1* на половых хромосомах и было показано, что интервал в 170 kb внутри этого локуса часто делетирован у пациентов с низкорослостью. Позже в этой области был изолирован ген *SHOX2 (short stature homeobox-containing gene).* Дальнейший молекулярный анализ позволил рассматривать этот ген как детерминирующий фенотип низкорослости [20].

Заключение. Наследственные синдромы с низкорослостью включают группу заболеваний, обусловленную генными или хромосомными мутациями с широким спектром клинических проявлений, часто значительно ухудшающими качество жизни пациентов. Мутации в генах, приводящих к синдромальным формам низкорослости, идентифицированы далеко не у всех индивидуумов, имеющих такие заболевания. Например, приблизительно для 40% пациентов с синдромом Рассела – Сильвера этиологический фактор не найден. Согласно данным литературы, около 3% людей имеют низкий рост по неизвестным причинам. Эти случаи получили обобщённое название «идиопатическая низкорослость» [20]. Дальнейшее изучение корреляции фенотипических и молекулярных изменений в семьях, имеющих детей с синдромальными формами низкорослости неустановленной этиологии, будет способствовать как более глубокому пониманию механизмов, контролирующих процессы роста в норме, так и поиску специфической терапевтической стратегии для отдельных нозологических форм таких синдромов.

Литература

1. Недзьведь, М.К. с соавт. Перинатальная патология человека. – Минск: «Высшая школа», 2012. – 575 с.
2. Лазюк, Г.И. Тератология человека. – Москва: «Медицина»,1991. – 480 с.
3. Калмин, О.В. Калмина, О.А. Аномалии развития органов и частей тела человека. – Ростов-на-Дону: «Феникс», 2016. – 591 с.
4. Лазюк, Г.И. с соавт. Наследственные синдромы множественных врождённых пороков развития. – Москва: «Медицина», 1983. – 204 с.
5. Козлова, С.И., Демикова, Н.С. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. – Москва: ТНИ КМК, Авторская Академия, 2007. – 447 с.
6. Saal, H.M., Harbison, M.D., Netchine, I. Silver-Russell Syndrome / GeneReviews. –2019. – NCBI Bookshelf.
7. Monnier, P., Martinet, C., Pontis, J. et al. H19 lncRNA controls gene expression of the imprinted gene network by recruiting MBD1 // PNAS. –2013. –Vol. 110. – N51. – P. 20693–20698.
8. Schultheiss, C.S., Laggai, S., Czepukojc, B. et al. The long non-coding RNA H19 suppresses carcinogenesis and chemoresistance in hepatocellular carcinoma // Cell Stress. –2017. – Vol. 1. – N. 1. – P. 37–54.
9. Genetics Home Reference. – 2019. – [https://ghr.nlm.nih.gov/condition/Williams-syndrome]
10. Antonell, A., Del Campo, M., Magano, L. F. et al. Partial 7q11.23 deletions further implicate GTF2I and GTF2IRD1 as the main genes responsible for the Williams-Beuren syndrome neurocognitive profile // J. Med. Genet. –2010. – Vol. 45. – N. 5. – P. 312–320.

11. Kopp, N.D., Parrish, P.C., Lugo, M. et al. Exome sequencing of 85 Williams-Beuren syndrome cases rules out coding variation as a major contributor to remaining variance in social behavior // Mol. Genet. Genomic Med. – 2018. – Vol. 6. – P. 749–765.
12. Hoeft, F., Dai, L., Haas, B. W. et al. Mapping genetically controlled neural circuits of social behavior and visuo-motor integration by a preliminary examination of atypical deletions with Williams syndrome // PLOS One. –2014. – Vol. 9. – N. 8. – e 104088.
13. www.genome.gov
14. Allanson, J. E., Roberts, A. E. Noonan Syndrome // GeneReviews. – 2019. – NCBI Bookshelf.
15. Tartaglia, M., Kalidas, K., Shaw, A. et al. PTPN11 mutations in Noonan syndrome: molecular spectrum, genotype-phenotype correlation, and phenotypic heterogeneity // Am. J. Hum. Genet. – 2002. – Vol. 70. – N. 6. – P. 1555–1563.
16. Deardorff, M.A, Noon, S.E., Krantz, I.D. Cornelia de Lange Syndrome // GeneReviews. –2016. – NCBI Bookshelf.
17. Stevens, C. A. Rubinstein-Taybi Syndrome // GeneReviews. – 2019. – NCBI Bookshelf.
18. Patton, M.A., Afzal, A.R. Robinow syndrome // J. Med. Genet. – 2002. – Vol. 39. – P. 305–310.
19. Gignac, S.J., Hosseini-Farahabadi, S., Akazawa, T. et al. Robinow syndrome skeletal phenotypes caused by the WNT5AG83S variant are due to dominant interference with chondrogenesis // Hum. Mol. Gen. – 2019. – Vol. 28. – N. 14. – P. 2395–2414.
20. Roa, E., Weiss, B., Fukami, M. et al. Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome // Nature Genet. – 1997. – Vol. 16. – N. 1. – P. 54–62.

MOLECULAR BASIS OF SYNDROMAL FORMS OF GROWTH RETARDATION

Sokolnik V.P.

State institution «Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child», Minsk, Belarus

Growth of organisms is a fundamental biological process representing of their development. This is multifactorial trait influenced by both environmental and genetic factors. Growth controlled by many gene products and many different mutant genes may lead to growth failure. The genes encode proteins involved in DNA repair, proliferation, differentiation, motility and apoptosis are associated with human genetic disorders characterized by severe growth defects. Growth failure is frequent and often requires medical attention.

In this article we summarize the current knowledge about molecular basis of some syndromal forms of short status.

Key words: Growth failure, Russell-Silver syndrome, Williams syndrome, Noonan syndrome, Cornelia de Lange syndrome.

Поступила 25.10.2022

УДК 618.33:617.559-006.2-073.4-8

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ КАРТИНА КРЕСТЦОВО-КОПЧИКОВЫХ ТЕРАТОМ ПЛОДА

Тихоненко И.В.[1], Курлович И.В.[2], Трусило И.Б. [3], Новицкая А.А.[4]

[1] ГУО «БелМАПО»,
[2] Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
[3] УЗ «1-я городская клиническая больница»,
[4] УЗ «Городской клинический родильный дом № 2»,
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Крестцово-копчиковая тератома – наиболее распространенная опухоль плода и новорожденного, во многих случаях приводящая к нарушению качества жизни детей и взрослых. Ультразвуковая картина этой опухоли полиморфна и может отличаться при различных вариантах структуры и локализации тератомы. В статье представлен анализ ультразвуковых признаков пренатально выявленных крестцово-копчиковых тератом в зависимости от их типа, структуры и локализации, на основании которого выделены характерные для этих опухолей признаки и ультразвуковые признаки осложнений, свойственных определенным типам опухолей.

Ключевые слова: аномалии плода, крестцовые тератомы, пренатальная ультразвуковая диагностика.

Введение. Группа аномалий плода, приводящих к диспропорции, согласно МКБ 10, выделяется следующим образом: О33.7 – Другие аномалии плода, приводящие к диспропорции, требующей предоставления медицинской помощи матери. К этой группе относятся миеломенингоцеле, копчиково-крестцовая тератома (ККТ), кисты яичников.

Герминогенные опухоли (ГО) – это гетерогенная группа опухолей, состоящая из производных примитивных зародышевых клеток эмбриональных гонад, т. е. клеток, участвующих в формировании половых желез и процессах гаметогенеза. ГО – новообразования, типичные для детского возраста, составляют до 3% всех злокачественных опухолей у детей. ГО встречаются в 2 раза чаще у девочек. Герминогенные опухоли делятся на гонадные и внегонадные. Наиболее часто ГО встречаются в яичниках, яичках и крестцово-копчиковой области [1].

Тератомы – самые распространенные врожденные опухоли. Большинство поражает копчик и крестец (крестцово-копчиковые тератомы), хотя тератомы могут возникать на шее, головном мозге, средостении, перикарде и забрюшинном пространстве по средней линии. Тератома – это новообразование, состоящее из всех трех зародышевых листков, возникает из соматических стволовых клеток, поэтому эта опухоль может возникать в любом месте, где эти клетки присутствуют. На сегодняшний день наиболее распространены ККТ, происходящие из узла Хенсона и относящиеся к герминогенным опухолям. Фактически, ККТ является наиболее распространенной опухолью плода и новорожденного в целом, с частотой от 1 на 23 000 до 1 на 40 000 живорождений. Эти опухоли в 4 раза чаще возникают у девочек [2].

Классификация ККТ по локализации (Altman R.P. et al., 1974) является актуальной для пренатальной диагностики и планирования фетальных вмешательств [3].

Наиболее часто встречается Тип 1 – опухоль, полностью находящаяся снаружи, легко диагностируемая при ультразвуковом исследовании (УЗИ); доступна для полной резекции. Тип II – опухоль с преимущественно наружной локалиацией, но с наличием внутритазового компонента. Тип III – преимущественно внутритазовая опухоль, сложна для идентификации при УЗИ. Тип IV – опухоли с полностью внутритазовым расположением (называемые пресакральными тератомами), сложны для диагностики и зачастую подвергаются злокачественной трансформации.

У плодов женского пола образованиями кистозной структуры могут быть как опухоли крестцово-копчиковой области, так и кисты яичников.

Наиболее информативным методом пренатальной диагностики тератом крестцово-копчиковой области является ультразвуковое исследование. К ультразвуковым признакам ККТ относятся: большие размеры при опухолях I–II типов, неоднородная солидная или солидно-кистозная структура, связь с крестцом и/или копчиком. Наличие солидного компонента (гиперэхогенный при ультразвуковом исследовании) повышает риск злокачественности. Магнитно-резонансная томография (МРТ) и компьютерная томография помогают в его определении и уточнении распространения опухоли. МРТ плода помогает оценить точное анатомическое расположение поражения относительно структур таза и брюшной полости [2]. Кистозная структура опухолей (15%) характерна для доброкачественных ККТ [4, 5].

ККТ III и IV типов расположены в малом тазу, что затрудняет их диагностику и дифференциальную диагностику с другими образованиями малого таза. Опухоль кистозной структуры может выглядеть как одно/многокамерное анэхогенное образование, имеющее толстые стенки. Структура опухоли может быть и смешанной, с наличием солидного и жидкостного компонентов.

Цветовое допплеровское картирование (ЦДК) устанавливает характер васкуляризации ККТ, которая, как правило, имеет многочисленные сосуды и артерио-венозные шунты. Питающий ККТ сосуд является ветвью средней крестцовой артерии; наличие опухоли может вызывать развитие шунтирования, синдрома сосудистого обкрадывания.

К осложнениям ККТ вследствие избыточной их васкуляризации также относятся повышение сердечного выброса, многоводие, развитие сердечной недостаточности, анемии плода [2].

Крестцово-копчиковые тератомы с внутренним компонентом обладают эффектом массы, сдавливая окружающие органы, что проявляется смещением мочевого пузыря, обструкцией уретры, вторичным гидронефрозом, вследствие которого может нарушаться развитие легких. В некоторых случаях происходят смещение кпереди прямой кишки, растяжение кишечника, гипоплазия мышц таза, микрокольпос. Большие опухоли сопровождаются аномальной позицией плода в матке и вывихом бедер [5–7].

Отдаленными последствиями тератом (в том числе и после оперативного лечения) относят недержание кала и мочи, нейрогенный мочевой пузырь, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, что значительно снижает качество жизни детей и взрослых [8, 9].

Для установления природы, органной принадлежности, распространенности объемного образования важно изучить все УЗ-признаки ККТ и выделить среди них основные, поскольку это позволяет повысить точность диагностики и определить

критерии менеджмента, в которых на данный момент существуют определенные противоречия, с оптимизацией применения фетальных корректирующих вмешательств [5, 10].

Цель исследования: изучить ультразвуковые и допплерометрические признаки крестцово-копчиковых тератом плода и выделить среди них наиболее характерные, а также сопоставить ультразвуковую картину опухоли и развивающихся осложнений с особенностями ее типа и локализации.

Материалы и методы исследования. Пренатальное ультразвуковое исследование 17 плодов с крестцово-копчиковыми тератомами как в рамках ультразвукового скрининга II и III триместров беременности, так и при выявлении аномалий плода, приводящих к диспропорции: УЗИ на УЗ-сканере «Voluson E8» трансабдоминальным датчиком 5–9 МГц, с применением технологии объемного сканирования и допплеровских методик исследования. МРТ выполнялось на аппарате Philips Ingenia 1,5 Т. Обработка данных проведена с помощью программы Statistica 10,0.

Результаты исследования и их обсуждение. Анализ 17 случаев крестцово-копчиковых тератом у плода показал, что пренатально до 22 недель были диагностированы 7 (41,2%) случаев; медиана срока диагностики составил 27,5 недель (21,0–34,0).

Медиана возраста женщин, у плодов которых были диагностированы крестцовые опухоли, составила 28,5 (26,0–32,0) лет. Плоды женского пола составили 10 (58,8%) случаев.

Согласно классификации Altman R.P. et al. (1974), к опухолям I типа были отнесены 4 (23,5%) случая, к опухолям II типа – 6 (35,3%), III типа – 6 (35,3%), IV типа – 1 (5,9%) случай.

При ультразвуковой диагностике максимальный размер образования превышал 5 см в 14 (82,4%) случаях; 10 см – в 7 случаях (41,2%). Размеры большинства опухолей с увеличением срока беременности увеличивались; к сроку родов максимальный размер образования превышал 10 см в 9 (52,9%) случаях.

Пресакральный компонент отмечался в 11 (64,7%) образованиях.

ККТ представляли собой образования в малом тазу и/или в области промежности плода, имеющее четкие ровные/неровные контуры.

Ультразвуковые (УЗ) признаки, выявленные в опухолях: наличие перегородок (многокамерность) была идентифицирована в 10 (58,8%) образованиях, из них 2 случая представляли собой опухоли I типа, 4 – II, 4 – III, многокамерных опухолей IV типа выявлено не было. Гиперэхогенные включения визуализировались в 9 (52,9%) образованиях, из них 8 имели солидный компонент. Толстую капсулу (более 2,0 мм толщиной) имели 14 (82,4%) образований. Наличие солидного компонента наблюдалось в 13 (76,5%) крестцово-копчиковых образованиях, из них 4 опухоли относились к I типу, 5 ко II типу, 3 – к III типу, 1 – к IV типу. Неоднородной была структура 13 (76,5%) образований.

В 10 (58,8%) случаях прямая кишка плода была расширена, это наблюдалось при 2 опухолях II типа, 4 – III, 4 – IV. Опухоли I типа не вызывали расширение прямой кишки. Смещение мочевого пузыря отмечалось в 8 (47,1%) случаях, из них 3 опухоли относились ко II типу, 4 – к III, 1 – к IV. Опухоли I типа не вызывали смещения мочевого пузыря. Смещение ануса отмечалось в 10 (58,8%) случаях, 2 из которых относились к I типу, 4 – ко II, 3 – к III и 1 – к IV типу.

Изменения непосредственно крестцово-копчикового отдела позвоночника плода оказалось возможным выявить при ультразвуковом исследовании в 13 (76,5%) случаях, что демонстрирует сложность некоторых случаев диагностики крестцово-копчиковых тератом, их дифференциальной диагностики и установления точной локализации.

Из 7 ККТ III–IV типов, имеющих выраженный тазовый компонент, капсулу толщиной более 2,0 мм имели 5 (71,4%) образований, многокамерным было 1 (14,3%) образование, солидный компонент определялся в 4 (57,1%) случаях, гиперэхогенные включения в нем визуализировались в 3 (75,0%) случаях из 5; неоднородной была структура 5 (71,4%) образований, взвесь внутри образования отмечалась в 3 (42,8%) случаях; интенсивную васкуляризацию имели 3 (42,8%) опухоли. ККТ смещала мочевой пузырь у 5 (71,4%) плодов. Размеры 4 (57,1%) образований увеличивались к сроку родов.

Верхний край 4 (23,5%) опухолей достигал нижнего края печени, все опухоли относились к образованиям III–IV типов.

Эти данные свидетельствуют о наличии определенных ультразвуковых различий в картине крестцово-копчиковых тератом I–II и III–IV типов.

Осложнения беременность при ультразвуковом исследовании были установлены в 14 (82,4%) случаях: в 2 (11,8%) отмечалось нарушение фетоплацентарного кровотока, в 12 (70,6%) – многоводие, которое формировалось при 4 опухолях I типа, 6 – II типа, 2 – III типа. Опухоли IV типа не приводили к развитию многоводия. Состояние плода осложнилось развитием признаков сердечной недостаточности в 8 (47,1%) случаях, при этом 4 опухоли относились к I типу, 4 – ко II. Опухоли с преимущественно внутритазовым компонентом не приводили к появлению ультразвуковых признаков сердечной недостаточности у плода.

Гидронефрозом осложнилось состояние 6 (35,3%) плодов, в 1 случае опухоли I типа, в 2 – II типа, в 3 – III типа. При опухолях IV типа гидронефроз не формировался.

В 1 случае было диагностировано наличие уретро-вагинальной фистулы у плода.

Асцит был диагностирован у 7 (41,2%) плодов, у 3 из которых была опухоль I типа, у 3 – II типа, у 1 – III типа. При опухолях IV типа асцит у плода не отмечался.

Сочетанные аномалии наблюдались в 1 случае – гиперэхогенный фокус в левом желудочке сердца плода.

Отмечались следующие допплерометрические признаки ККТ. Избыточная, интенсивная васкуляризация была продемонстрирована с помощью ЦДК в 10 (58,8%) опухолях, из них 4 были I типа, 3 – II, 3 – III.

Допплерометрические показатели – индекс резистентности (ИР) и пульсационный индекс (ПИ) – во внутренних подвздошных артериях плода при наличии ККТ представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Индексы резистентности во внутренних подвздошных артериях при наличии ККТ у плода

Показатель	Median	Lower Quartile	Upper Quartile
ИР	0,81	0,64	0,90
ПИ	1,33	0,97	1,68

Антенатальная гибель плода произошла в 3 (17,6%) случаях, из которых 1 опухоль была I типа, 2 – II типа.

Все 14 родившихся живыми детей были прооперированы, выполнено удаление опухоли с резекцией копчика. В послеоперационном периоде погибли 2 (11,8% и 14,3% от родившихся живыми) ребенка.

Заключение. На основании полученных данных определены следующие характерные УЗ- и допплерометрические признаки крестцово-копчиковых тератом плода. ККТ выявляются преимущественно в конце II – начале III триместров беременности. Пренатально крестцово-копчиковая тератома визуализируется как образование в малом тазу и/или в области промежности плода, имеющее четкие ровные/неровные контуры; с размерами, как правило, ≥5 см, неоднородной структуры; с наличием солидного компонента (в большинстве случаев); с толстой капсулой (более 2 мм толщиной); содержат гиперэхогенные включения; может иметь перегородки. Часто наличие ККТ сопровождается расширением прямой кишки, смещением мочевого пузыря (характерно для опухолей II–IV типов); может наблюдаться смещение ануса. Верхний край опухоли III–IV типов может достигать нижнего края печени. В большинстве случаев удается визуализировать изменения непосредственно крестцово-копчикового отдела позвоночника плода. В опухоли определяется избыточная васкуляризация, особенно при солидном ее строении. При опухолях I–III типов могут выявляться ультразвуковые признаки сердечной недостаточности, гидронефроза, асцита у плода.

Важно отметить, что опухоли I типа не вызывали смещения мочевого пузыря и прямой кишки; а при опухолях IV типа не отмечается развитие многоводия, а также асцита у плода, причем опухоли с преимущественно внутритазовым компонентом не осложняются появлением признаков сердечной недостаточности у плода. Опухоли IV типа чаще имеют кистозную структуру и являются однокамерными.

Крестцово-копчиковые тератомы I–II и III–IV типов обладают определенными различиями в их ультразвуковой картине.

Литература

1. Бондаренко, Н.Н. Случай пренатальной диагностики герминогенной опухоли яичника / Н.Н. Бондаренко [и др.] // Пренатальная диагностика. – 2018. – Т 17. – № 2. – С. 160–163.

2. Darrell, L. Cass Fetal abdominal tumors and cysts / L. Darrell // Transl Pediatr. – 2021. – Vol. 10. – № 5. – P. 1530–1541.

3. Moore, K.L. Urogenital system / K.L. Moore, T. Persaud, M. Torchia // The developing human: clinically oriented embryology. – 9th ed. Philadelphia, Pa: Saunders. – 2011. – P. 245–286.

4. Cass, D.L. Fetal abdominal tumors and cysts / D.L. Cass // Transl Pediatr. – 2021. – Vol. 10. – № 5. – P. 1530–1541.

5. Тихоненко, И.В. Пренатальная диагностика образований малого таза. I. Крестцово-копчиковая тератома. Обзор литературы / И.В. Тихоненко // Пренатальная диагностика. – 2019. – Т. 18. – № 2. – С. 111–119.

6. Zvizdic, Z. A large, highly vascularized sacrococcygeal teratoma in a preterm male infant: A case report / Z. Zvizdic et al. // Asian Journal of Surgery. – 2021. – Vol. 44. – № 3. – P. 607–608.

7. Özsürmeli, M. Evaluation of prenatally diagnosed fetal sacrococcygeal teratomas: A case series of seventeen pregnancies from South-central Turkey / M. Özsürmeli et al. // Turk J Obstet Gynecol. – 2020. – Vol. 17. – № 3. – P. 170–174.

8. Jiang, R. Assessment of pediatric bowel and bladder dysfunction: a critical appraisal of the literature / R. Jiang, M.S. Kelly, J.C. Routh // J Pediatr Urol. – 2018. – Vol. 14. – № 6. – P. 3494–3501.

9. Güler, S. Late effects in patients with sacrococcygeal teratoma: A single center series / S. Güler et al. // Pediatr Hematol Oncol. – 2011. – Vol. 35. – № 3. – P. 208–217.

10. Lieke, J. van Heurn. Factors associated with poor outcome in fetuses prenatally diagnosed with sacrococcygeal teratoma / Lieke J. van Heurn et al. // Prenatal Diagnosis. – 2021. – Vol. 41. – 999999№ 11. P. 1430–1438.

ULTRASOUND PICTURE OF FETAL SACROCOCCYGEAL TERAROMAS

Tsikhanenka I.[1], Kurlovich I.[2], Trusila I.[3], Novickaya A.[4]

[1] Belarusian medical academy of Postgraduate education,
[2] State institution «Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child»,
[3] Healthcare institution «1-st municipal clinical hospital»,
[4] Healthcare institution «City maternity hospital № 2»,
Minsk, Belarus

Sacrococcygeal teratoma is the most common tumor in fetuses and newborns, in majority of cases impairing quality of life in children and adults. The ultrasound picture of this tumor is polymorphic and may differ in different variants of the structure and localization of the teratoma. The article presents an analysis of ultrasound features of prenatally diagnosed sacrococcygeal teratomas depending on their type, structure and localization, on the basis of which the intrinsic tumor's features and ultrasound signs of complications characteristic of certain types of tumors are identified.

Keywords: fetal anomalies, sacrococcygeal teratomas, prenatal ultrasound diagnostics.

Поступила 04.10.2022

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Требования к оформлению материалов в сборник научных трудов «Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности»

Для публикации в сборнике научных трудов «Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности» могут быть представлены научные статьи, подготовленные на высоком научном и методическом уровне и содержащие новую научную информацию и рекомендации практического характера в области *акушерства и гинекологии, неонатологии и педиатрии, медицинской генетики.*

Статья может быть изложена на белорусском, русском и английском языках.

Направление в редакцию ранее опубликованных или уже принятых в печать в других изданиях работ не допускается.

Статья оформляется в текстовом редакторе MS Word (*.DOC). Статья должна быть напечатана на одной стороне листа с одинарным межстрочным интервалом в 1-м экземпляре. Для всего текста публикации использовать шрифт Times New Roman размером 12 пунктов, абзацный отступ (красная строка) 1 см, с выравниванием по ширине, межстрочный интервал одинарный, без установки автоматического переноса, все поля по 25 мм.

Общий объем, включая таблицы, список литературы не менее 14 тыс. печатных знаков (включая пробелы, знаки препинания, цифры и другое) и не более 30 тыс. знаков для оригинального исследования, для обзора – до 45 тыс. знаков.

Заглавие статьи печатается с **выравниванием по центру** без точек в конце и включает:

НАЗВАНИЕ СТАТЬИ – ПЕЧАТАЕТСЯ ПРОПИСНЫМИ БУКВАМИ БЕЗ СОКРАЩЕНИЙ ЖИРНЫМ ШРИФТОМ

фамилии и инициалы авторов – указываются ниже строчными буквами жирным шрифтом

название учреждения,
город, страна – указываются на следующей строке курсивом нежирным шрифтом

Название файла должно содержать фамилию и инициалы первого автора и номер раздела сборника (например, Иванов ИИ_1.doc). Если один автор подготовил 2, но не более 4 статей, то в названии статьи указывать фамилию и инициалы, порядковый номер статьи и раздел сборника (например, Сидоров ИИ1_2, где «1» – первая статья автора, «2» – раздел «Неонатология и педиатрия»). Иллюстрации предоставляются дополнительно на отдельных файлах в редактируемом формате: графики

и диаграммы – в табличном редакторе Excel с исходными данными и возможностью их дальнейшего редактирования, фотографии и рисунки – в формате файлов JPG или TIF с разрешением 300 dpi (8-бит, оттенки серого).

Статья должна быть тщательно отредактирована, результаты представлены с точки зрения их научной новизны и сопоставимы с соответствующими данными. Сокращение слов не допускается, кроме общепринятых сокращений химических и математических величин, мер, терминов. Обязательна статистическая обработка данных с применением современных методов. В статьях должна быть использована система единиц СИ. От одного автора принимается не более четырех статей.

Структура статьи:

Резюме. Резюме приводится на русском или белорусском языке. Текст резюме должен содержать краткую информацию (до 10 строк) о результатах публикуемой работы, отражать, что нового несет в себе работа в сравнении с другими известными по тематике публикациями.

Ключевые слова (4–5 терминов или словосочетаний, максимально точно отражающих суть работы).

Введение (должно раскрывать актуальность и задачи исследований).

Цель работы.

Материалы и методы (обязательно сообщать о соблюдении правил работ с использованием экспериментальных животных (для экспериментальных исследований), а также указать использованные методы статистической обработки данных).

Результаты и их обсуждение.

Заключение (подведение итогов проведенной работы и выводы).

Литература (библиографический список не должен превышать 10 цитируемых источников для оригинального исследования, для обзора – не более 30 цитируемых источников; ссылки на диссертации, рефераты, авторефераты не признаются международным сообществом, поэтому не допускаются. Ссылки нумеруются согласно порядку цитирования. В тексте дается ссылка на порядковый номер источника в списке в квадратных скобках. Например: [1], [2]. Статьи без литературных ссылок не принимаются).

После «Литературы» печатается название статьи, фамилии авторов, название учреждения с указанием города и страны, резюме (100–150 слов) и ключевые слова на английском языке. Буквального соответствия белорусского (русского) и английского рефератов не требуется. Перед резюме на английском языке никаких слов не пишется, текст резюме начинается с красной строки. Ключевые слова пишутся с красной строки и предваряются словом **Keywords:** текст. Количество терминов или словосочетаний должно соответствовать их количеству на белорусском или русском языке.

Оформление **таблиц и рисунков, сведений об источниках** должно соответствовать требованиям постановления ВАК Республики Беларусь от 28.02.2014 № 3 «Об утверждении Инструкции о порядке оформления квалификационной научной работы (диссертации) на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук, автореферата и публикаций по теме диссертации».

Таблицы и иллюстрации (рисунки, схемы, диаграммы, графики и др.) располагаются после их первого упоминания в тексте и должны быть выверены автором, соответствовать цифрам в тексте, однако не могут дублировать представленную в нём информацию. Ссылки на таблицы в тексте обязательны.

Каждая таблица должна иметь заголовок, который состоит из слова «Таблица», ее порядкового номера и названия, отделенного от номера знаком «тире». Заголовок следует помещать над таблицей слева без абзацного отступа.

Иллюстрации (фотографии, графики, рисунки, схемы) должны быть обозначены как рисунки. Иллюстрации (фотографии, графики, рисунки, схемы) должны быть высокого качества и выполнены в цветах, хорошо различимых при черно-белой печати. Количество графического материала должно быть минимальным и пронумеровано последовательно арабскими цифрами. В подписях к микрофотографиям указываются увеличение (окуляр, объектив) и метод окраски материала. Графики и диаграммы, выполненные в табличном редакторе Excel, должны быть внедрены в текст статьи с возможностью их дальнейшего редактирования, не следует удалять из файла Excel страницы с исходными данными для графика или диаграммы. Графики должны быть выполнены на белом фоне. *Иллюстрации* располагаются в публикации непосредственно после абзаца, в котором они упоминаются впервые. Все иллюстрации должны иметь наименование, и на них должны быть даны ссылки в тексте статьи. Пояснительные данные помещают под фотографией, графиком, рисунком, схемой, а со следующей строки – слово «Рисунок», номер и наименование иллюстрации, отделяя знаком тире номер от наименования. Точку в конце нумерации и наименований иллюстраций не ставят. Не допускается перенос слов в наименовании рисунка. Использование страниц альбомного формата не допускается.

Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена авторами. В конце статьи должны быть подписи всех авторов.

В обязательном порядке к статье прилагаются: сведения об авторах (Ф.И.О., ученая степень, звание, должность, учреждение, город, адрес электронной почты и контактный телефон).

Направление в редколлегию сборника ранее опубликованных статей и статей, принятых к печати другими изданиями, не допускается. Редколлегия указывает авторам статей на то, что они несут за это полную ответственность.

Статья **не принимается** к печати, если она опубликована или направлена в другие издания; авторы не предоставили в полном объеме свои анкетные данные, либо если статья оформлена с нарушением настоящих требований.

Рукописи статей авторам **не возвращаются.**

Рецензируемый сборник научных трудов «Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности» включен в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований, а также в базу данных РИНЦ и информационно-аналитическую систему SCIENCE INDEX.

Плата за опубликование научных статей не взимается.

Научное издание

СОВРЕМЕННЫЕ ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ В РЕШЕНИИ ПРОБЛЕМ ДЕМОГРАФИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ

Сборник научных трудов
Основан в 2008 году

Выпуск 15

В авторской редакции

Ответственный редактор Т.П. Ващилина
Компьютерная верстка Д.П. Синявский
Автор фото на обложке Н.Г. Хмура

Подписано в печать 27.12.2022. Формат 60x84/8.
Бумага офсетная. Печать офсетная.
Усл. печ. л. 69,3. Уч.-изд. л. 46,5.

Тираж 115 экз. Заказ 188068.
Выпущено по заказу ГУ РНПЦ «Мать и дитя».

Полиграфическое исполнение:
Общество с ограниченной ответственностью «Медисонт».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий №2/34 от 23.12.2013.
ЛП №02330/20 от 06.06.2022.
Ул. Смолячкова, 9/1, каб. 113, 220005, Минск.
www.medisont.by