ISSN 2307-4795

СОВРЕМЕННЫЕ ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ В РЕШЕНИИ ПРОБЛЕМ ДЕМОГРАФИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ

СБОРНИК НАУЧНЫХ ТРУДОВ
выпуск 16

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 16

Минск
2023

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/7622). 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, проф. (заместитель председателя)

Редакционный совет:
Бекиш В.Я., д-р мед. наук, проф.,
Ващилина Т.П. канд. мед. наук, доц.,
Девялтовская М.Г., д-р мед. наук, проф.,
Курлович И.В., канд. мед. наук, доц.,
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.,
Строгий В.В., д-р мед. наук, проф.,
Шишко Г.А., д-р мед. наук, проф.

© ГУ РНПЦ «Мать и дитя», 2023

СОДЕРЖАНИЕ

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ 11

ОСОБЕННОСТИ ДОППЛЕРОМЕТРИИ МАТОЧНЫХ АРТЕРИЙ В КОНЦЕ ПЕРВОГО ТРИМЕСТРА БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С ВНУТРИПЕЧЕНОЧНЫМ ХОЛЕСТАЗОМ БЕРЕМЕННЫХ И ИХ РОЛЬ В РАЗВИТИИ АКУШЕРСКИХ И ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ
Бик-Мухаметова Я.И., Демидова Т.В., Криволапов О.В. 11

ИЗУЧЕНИЕ ЭФФФЕКТОВ ПЛАЗМАСОДЕРЖАЩИХ КОМПОНЕНТОВ КРОВИ В IN VITRO ТЕСТЕ
Бухвальд Н.А., Дашкевич Э.В., Миралов В.Ф., Пешняк Ж.В. 15

ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И ИСХОД РОДОВ У ЖЕНЩИН С ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫМ РУБЦОМ МАТКИ
Быховцова И.В., Ващилина Т.П., Виктор С.А. 23

ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ ИЗЛИТИЕ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД: АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА
Васильев С.А., Курлович И.В., Ващилина Т.П., Семенчук В.Л., Виктор С.А., Прилуцкая В.А., Сушкова О.С., Русецкая В.М., Литвинюк О.В., , Кунц Н.В., Денисевич Т.В., Ксендикова А.В. 29

СКРИНИНГ-ДИАГНОСТИКА ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА У ПАЦИЕНТОВ С ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИЕЙ
Вербицкая М.С., Савицкая В.М., Акулич Н.С., Шостак В.А., Подрезенко Е.Ф., Легостаева И.В. 35

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА MTHFR, СВЯЗЬ С УРОВНЕМ ГОМОЦИСТЕИНА, ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ У ЖЕНЩИН С НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ
Ганчар Е.П., Гутикова Л.В., Кажина М.В., Матвеенко А.И. 41

АНАЛИЗ МЕТАБОЛОМНОГО ПРОФИЛЯ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ
Ганчар Е.П. 48

ВЛИЯНИЕ НАРУШЕНИЯ ЖИРОВОГО ОБМЕНА ДО БЕРЕМЕННОСТИ НА АКУШЕРСКИЕ И НЕОНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ
Гирис А.А., Дядичкина О.В. 57

СВОЕВРЕМЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ КАРИЕСА ЗУБОВ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН
Глыбовская Т.А., Кравчук И.В. 62

АЛГОРИТМ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ С УЧЕТОМ ВЕРОЯТНОСТИ РАЗВИТИЯ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ И РАССТРОЙСТВ ПОВЕДЕНИЯ, СВЯЗАННЫХ С ПОСЛЕРОДОВЫМ ПЕРИОДОМ
Голубева Т.С., Докукина Т.В., Ткаченко О.В., Курлович И.В., Бондарь К.А., Бондарь И.В., Дударь Э.В., Мартусевич А.В. 68

ПРИРАЩЕНИЕ ПЛАЦЕНТЫ:
ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ, АКУШЕРСКИЕ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ
Гошкевич Е.А., Пересада О.А., Ващилина Т.П. 76

РОЛЬ МНОГОФАКТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ
ПРИ ПРИВЫЧНОМ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ
Грудницкая Е.Н. 83

ЭСТРОГЕНЫ И РЕЦЕПТОРЫ К ЭСТРОГЕНУ: ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ,
ФУНКЦИИ, ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И РАСПРЕДЕЛЕНИЯ В ТКАНИ ЭНДОМЕТРИЯ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФАЗЫ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА
Грудницкая Е.Н. 88

ВРОЖДЕННЫЕ ДЕФЕКТЫ ФИБРИНОГЕНА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО
ВОЗРАСТА
Кабаева Е.Н., Цвирко Д.Г., Богомолов А.Н., Шашок Л.В., Зуховицкая Е.В.,
Дубовская С.В. 96

СИНДРОМ ПЕНА-ШОКЕЙРА 1 ТИПА У ПЛОДА:
ДИАГНОСТИКА И АКУШЕРСКАЯ ТАКТИКА
Карбанович В.О., Прибушеня О.В. 101

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ
СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ
Корсак Н.В., Небышинец Л.М. 108

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ТЯЖЕЛЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ
БЕРЕМЕННОСТИ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ТРОМБОТИЧЕСКОЙ
МИКРОАНГИОПАТИЕЙ
Курлович И.В., Зубовская Е.Т., Бурьяк Д.В., Пересада О.А.., Римашевский В.В.,
Панкратова О.А., Демидова Р.Н., Капора Т.Ч., Юркевич Т.Ю. 119

ОЦЕНКА ЭКСПРЕССИИ РЕЦЕПТОРОВ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ У ЖЕНЩИН
РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ МИОМОЙ МАТКИ
Кухарчик Ю.В., Гутикова Л.В., Шульга А.В. 130

ЗАГАДОЧНОСТЬ НИЖНЕГО СЕГМЕНТА. ЭВОЛЮЦИЯ ВЗГЛЯДОВ
Малевич Ю.К. 135

ВАГИНАЛЬНАЯ МИКРОБИОТА – СЛОЖНАЯ И ДИНАМИЧЕСКАЯ ЭКОСИСТЕМА
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)
Марковская Т.В. 139

ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ПАЦИЕНТОК
С ГЕНЕТИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННОЙ СИММЕТРИЧНОЙ НИЗКОРОСЛОСТЬЮ
Медведева Н.Н., Прибушеня О.В. 145

СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД И ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И БЕСПЛОДИЯ ПРИ ГИПОПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ
Михалевич С. И., Креер С.А., Бурьяк Д.В., Недень Л.Ч., Дражина О.Г., Якутовская С.Л., Дуда В.И., Спиридонова Е.В., Рубахова Н.Н., Полешко А.Г., Шантар Н.Н., Часнойть О.Ч., Филимонова Т.М. 150

УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ В ДИАГНОСТИКЕ ПРОЦЕССОВ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ШЕЙКИ МАТКИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ
Небышинец Л.М., Шорох И.Г., Томашева В.В. 159

СКОЛИОЗ И БЕРЕМЕННОСТЬ
Небышинец Л.М., Кручинская А.Н. 165

ОСОБЕННОСТИ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ТЕЧЕНИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ
Недосейкина М.С. 170

ЭНДОГЕННАЯ ИНТОКСИКАЦИЯ У БЕРЕМЕННЫХ С ЗАДЕРЖКОЙ РОСТА ПЛОДА
Огризко И.Н., Семенов Д.М. 178

АНАЛИЗ КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИХ И ОБЪЕКТИВНЫХ ДАННЫХ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ЭНДОМЕТРОЗОМ
Павловская М.А., Кухарчик Ю.В., Гутикова Л.В., Колесникова Т.А., Костяхин А.Е. .184

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИСФУНКЦИИИ НИЖНИХ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ У ЖЕНЩИН
Прибушеня И.И. мл. 189

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ЦИТОКИНОВ У БЕРЕМЕННЫХ С РИСКОМ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ
Рузиева Н.Х., Пахомова Ж.Е. 196

ФАКТОРЫ РИСКА БАКТЕРИУРИИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ
Савицкая В. М., Вербицкая М.С., Коршикова Р.Л., Акулич Н.С., Лобачевская О.С., Никитина Е.В. 203

АНТЕНАТАЛЬНАЯ КОРОНОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ И ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА ТЕЧЕНИЕ РЕСПИРАТОРНОЙ ПАТОЛОГИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ В ПОСТНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ
Чехович Г.И., Окишева И.Н. 207

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ВНУТРИУТРОБНОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ ПРИ ИССЛЕДОВАНИЕ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД НА TORCH – ИНФЕКЦИИ И COVID-19
Юркевич Т.Ю., Прибушеня О.В., Гасич Е.Л. 210

НЕОНАТОЛОГИЯ И ПЕДИАТРИЯ 217

ПРОЯВЛЕНИЯ СИМПТОМОВ РАССТРОЙСТВА АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА В РАННЕМ ВОЗРАСТЕ (ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ)
Артамонова О.В., Девялтовская М.Г. 217

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТИМУСА У ДЕТЕЙ
Артамонова О.В., Девялтовская М.Г., Санковец Д.Н. 222

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ У РЕБЕНКА ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ
Артемчик Т.А., Гулевич А.С., Чернюк Д.А. 229

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СТАТУСА ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ВИТАМИНОМ D ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19
Бовбель И.Э., Журавлева А. М., Михальчук Т.И., Кирильчик Е.П., Бич О.Ю. 231

НАРУШЕНИЕ ЦИКЛА ОБРАЗОВАНИЯ МОЧЕВИНЫ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
Богданович И.П., Жевнеронок И.В., Довгулева А.Ф., Медведева Е.С. 236

ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ВИТАМИНА D У ДЕТЕЙ С ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ
Галашевская А.А., Почкайло А.С., Бриль Н.В., Борисенко Т.Д. 242

ВЕДУЩИЕ ВНЕШНИЕ ПРИЧИНЫ ТРАВМАТИЗАЦИИ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА
Гнедько Т.В. 249

СКРИНИНГОВАЯ ОЦЕНКА УРОВНЯ ОТДЕЛЬНЫХ ЗАМЕНИМЫХ И НЕЗАМЕНИМЫХ АМИНОКИСЛОТ У НОВОРОЖДЕННЫХ
Гнедько Т.В., Берестень С.А., Крастелева И.М., Зиновик А.В., Мезян С.М. 253

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ДЕТСКОГО, ПОДРОСТКОВОГО И ВСЕГО НАСЕЛЕНИЯ ПОСТРАДАВШИХ ОТ КАТАСТРОФЫ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС ОБЛАСТЕЙ И РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ В 2014-2022 ГОДЫ
Горбач Л.А. 262

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ У ДОНОШЕННЫХ И НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ВРОЖДЕННОЙ ПНЕВМОНИЕЙ В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ
Горячко А.Н., Валентюкевич Т.С., Клебеко Н.Е., Немолякина Е.В., Зорина Л.В., Спургяш М.В., Жидко Д.И., Рудая О.А., Казинец Т.А., Жаборт А.А. 272

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО ПОДХОДА ПРИ КОРРЕКЦИИ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У НОВОРОЖДЕННОГО С ОСТРЫМ ПОЧЕЧНЫМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ НА ФОНЕ БАКТЕРИАЛЬНОГО СЕПСИСА
Дегтярева Е.В., Лемешко Ю.И. 279

РОЛЬ МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ ДЕТЕЙ С ЭКТОДЕРМАЛЬНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ ЭКСПЕРТНО ЗНАЧИМЫХ ПРИЗНАКОВ ЗАБОЛЕВАНИЯ
Дорошенко И.Т., Голикова В.В., С.М. Минкевич 285

ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИД-ИНДУЦИРОВАННЫЙ ОСТЕОПОРОЗ У ДЕТЕЙ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ.....
Дунаева Е.И., Почкайло А.С. 291

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА НЕОНАТАЛЬНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ
Козловский Д.А., Девялтовская М.Г. 305

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГРАНЗИМА Б В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И МОЧЕ ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОЧЕК
Кондратенко О.А., Дечко Е.В., Козыро И.А. 311

ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ В СИСТЕМЕ СОВРЕМЕННЫХ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ
Крамко Д.А., Никитченко Д.Ю., Девялтовская М.Г. 316

ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФЕРРОКИНЕТИКИ У ДОНОШЕННЫХ И НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ В РАННЕМ НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ
Крастелёва И.М., Климкович Н.Н., Козарезова А.М., Берестень С.А., СимченкоА.В., Печкурова О.Н., Мезян С.М. 321

КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН И КОРМЯЩИХ МАТЕРЕЙ СПЕЦИАЛИСТАМИ ОРГАНИЗАЦИЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ: СТРАТЕГИЯ ПОДДЕРЖКИ ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ
Крастелева И.М., Симченко А.В. 326

СОВРЕМЕННОЕ ЗНАЧЕНИЕ ВАКЦИНАЦИИ БЦЖ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ В ОЧАГАХ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ
Лозовская М.Э. , Никифоренко Н.А., Яровая Ю.А., Васильева Е.Б. , Клочкова Л.В., Степанов Г.А. 330

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ
Назарчук И.И., Почкайло А.С. 340

СПЕКТР ЭНТЕРАЛЬНЫХ ПИТАТЕЛЬНЫХ СМЕСЕЙ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПИТАНИЯ У ДЕТЕЙ
Ненартович И.А. 352

ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ БЕЛКОВО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ДЕТЕЙ
Ненартович И.А. 359

НЕДОНОШЕННЫЕ ДЕТИ С НАРУШЕНИЯМИ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО СТАТУСА: ДИНАМИКА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
Никитченко Д.Ю, Девялтовская М.Г. 367

ФАКТОРЫ РИСКА РОЖДЕНИЯ МАЛОВЕСНЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ К СРОКУ ГЕСТАЦИИ
Омирзак А.А., Мырзагулов М.Т., Ыбрай А.А., Кизатова С.Т. 374

ФАКТОРЫ РИСКА НАРУШЕНИЙ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ГЛУБОКО НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ НА ЭТАПЕ ВЫХАЖИВАНИЯ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ
Парамонова Н.С., Синица Л.Н., Козич А.А., Прудилко К. Г. 378

АССОЦИИРОВАННОЕ ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ НА АДАПТАЦИЮ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ НОВОРОЖДЕННЫХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)
Пивченко Т.П., Горячко А.Н., Уварова Е.В., Самойлович С.В. 388

ОСОБЕННОСТИ АДАПТАЦИИ НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА И ГЕСТАЦИОННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ НА ПРОТЯЖЕНИИ НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА
Пивченко Т.П., Горячко А.Н. 394

ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ ПРИ ЦЕЛИАКИИ У ДЕТЕЙ
Писарик Д.М., Саванович И.И. 402

ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ И СОСТОЯНИЙ РАННЕГО НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ МАТЕРЯМИ С ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ РАЗРЫВОМ ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК
Прилуцкая В.А., Васильев С.А., Свирская О.А., Бойдак М.П., Виктор С.А., Король-Захаревская Е.Л. 407

ТРАДИЦИИ И ИННОВАЦИИ В ПРЕПОДАВАНИИ НЕОНАТОЛОГИИ НА 1-й КАФЕДРЕ ДЕТСКИХ БОЛЕЗНЕЙ БЕЛОРУССКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА
Прилуцкая В.А., Сапотницкий А.В., Ткаченко А.К., Елиневская Г.Ф., Филипович Е.К., Зайцева Е.С., Король-Захаревская Е.Л. 413

СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)
Прохорова И.С., Козыро И.А. 421

СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ АТИПИЧНОГО IPEX-СИНДРОМА
Саванович И.И., Писарик Д.М., Лягушевич М.Е. 427

РАННЕЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ
Симченко А.В., Крастелева И.М., Девялтовская М.Г., Неверо Е.Г. 432

ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУР ГОЛОВНОГО МОЗГА И ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКЕ У МЛАДЕНЦЕВ, РОЖДЕННЫХ В СРОКЕ ГЕСТАЦИИ 25–33 НЕДЕЛИ
Симченко А.В., Девялтовская М.Г., Улезко Е.А., Крамко Д.А. 439

РАЦИОНАЛЬНОЕ ВСКАРМЛИВАНИЕ МАТЕРИНСКИМ МОЛОКОМ КАК РЕШАЮЩИЙ ФАКТОР, ОБЕСПЕЧИВАЮЩИЙ ГАРМОНИЧНОЕ РАЗВИТИЕ ДЕТЕЙ
Симченко А.В., Девялтовская М.Г., Никитченко Д.Ю., Янущик Е.И. 445

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ КЛАССИЧЕСКОЙ ГАЛАКТОЗЕМИИ 1 ТИПА У НОВОРОЖДЕННОГО
Уварова Е.В., Самойлович С.В., Чепрасова М.М., Яцевич И.Г. 451

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ ПРИ ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ МИОДИСТРОФИИ ДЮШЕННА-БЕККЕРА У ДЕТЕЙ
Чичко А.М., Крылова-Олефиренко А.В., Кондрукевич А.Г., Констанчук Е.В., Меньшикова Е.А., Бомберова Л.А., Безлер Ж.А. 457

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ
Шалькевич Л.В., Сташков А.К., Яковлев А.Н., Малькевич Л.А., Хорликова О.А., Белявская В.В., Баро М. 464

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С АУТОИММУННЫМИ ЭНЦЕФАЛИТАМИ
Шалькевич Л.В., Сташков А.К. 475

УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ У ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНЫМ ТЕЧЕНИЕМ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ
Яровая Ю.А., Лозовская М.Э., Побежимова Ю.А., Васильева Е.Б., Клочкова Л.В., Степанов Г.А., Мотов И.Ю. 486

МЕДИЦИНСКАЯ ГЕНЕТИКА 497

ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ)
Головатая Е.И., Требка Е.Г. 497

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ)
Головатая Е.И., Требка Е.Г., Демидкова О.Н., Голубева С.В. 505

НИЗКОРОСЛОСТЬ, ОБУСЛОВЛЕННАЯ ГАПЛОНЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ГЕНА SHOX: СЕМЕЙНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ
Голубева С.В., Медведева Н.Н. 515

ЭТИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА ФОРМИРОВАНИЯ ГОЛОПРОЗЭНЦЕФАЛИИ
Зобикова О.Л. 522

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ГИПЕРТЕНЗИИ У БЕРЕМЕННЫХ С АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ
Ихтиярова Г.А., Бахранова Ш.У., Аслонова М.Ж. 528

СЛУЧАЙ ПОЗДНЕЙ МАНИФЕСТАЦИИ ПЕРВИЧНОГО ВРОЖДЕННОГО ГИПОТИРЕОЗА В СОСТАВЕ СИНДРОМА «МОЗГ – ЛЕГКИЕ – ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА» ВСЛЕДСТВИЕ МУТАЦИИ В ГЕНЕ NKX2-1
Калинина Е.А., Зобикова О.Л., Жевнеронок И.В., Солнцева А.В. 541

АНОМАЛИИ РАСПОЛОЖЕНИЯ ОРГАНОВ И СОСУДОВ ГРУДНОЙ И БРЮШНОЙ ПОЛОСТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)
Лазаревич А.А. 548

ДИНАМИКА ПОПУЛЯЦИОННОЙ ЧАСТОТЫ ОРОФАЦИАЛЬНЫХ РАСЩЕЛИН В БЕЛАРУСИ
Наумчик И.В., Лазаревич А.А., Рагимова Н.И. 554

ДИСПЛАЗИЯ ВИСОЧНЫХ И ЗАТЫЛОЧНЫХ ДОЛЕЙ У ПЛОДА С ТАНАТОФОРНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ I ТИПА
Новикова И.В., Пашук С.Н., Соловьева И.В. 560

СИНДРОМ КРУЗОНА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ
Пашук С.Н., Гусина А.А., Мотюк И.Н. 566

СЕМЕЙНЫЕ ФОРМЫ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА: ОСОБЕННОСТИ МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ
Прибушеня О.В., Наумчик И.В., Луферова Ю.С. 574

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ БОЛЕЗНИ МЕНКЕСА, ОБУСЛОВЛЕННЫЙ НОВЫМ ВАРИАНТОМ НУКЛЕОТИДНОЙ ЗАМЕНЫ В ГЕНЕ ATP7A
Субоч К.В., Зимовина Т.С., Филипович Е.К. 581

МЕТОД ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ ГИБРИДИЗАЦИИ IN SITU В ДИАГНОСТИКЕ ХРОМОСОМНЫХ АНОМАЛИЙ: СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ
Требка Е.Г 586

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ 599

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

УДК 618.3:616.36-008.8-06:616.137.73-073.7

ОСОБЕННОСТИ ДОППЛЕРОМЕТРИИ МАТОЧНЫХ АРТЕРИЙ В КОНЦЕ ПЕРВОГО ТРИМЕСТРА БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С ВНУТРИПЕЧЕНОЧНЫМ ХОЛЕСТАЗОМ БЕРЕМЕННЫХ И ИХ РОЛЬ В РАЗВИТИИ АКУШЕРСКИХ И ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Бик-Мухаметова Я.И.[1], Демидова Т.В.[2], Криволапов О.В.[3]

[1] УО «Гомельский государственный медицинский университет»,
[2] УЗ «Гомельская городская клиническая больница № 2»,
[3] У «Гомельский областной диагностический медико-генетический центр с консультацией «Брак и семья»,
г. Гомель, Республика Беларусь

Резюме. Исследование проведено с целью изучения особенностей допплерометрии маточных артерий в конце первого триместра беременности у женщин с внутрипеченочным холестазом беременных (ВПХ) и их роли в развитии акушерских и перинатальных осложнений. Женщины, течение беременности которых в последующем осложнилось развитием ВПХ, имели более низкие значения пульсационного индекса в левой маточной артерии, чем беременные группы сравнения (P(U)=0,015). Пульсационный индекс в правой маточной артерии у женщин с ВПХ и выходом мекония в амниотическую жидкость был выше, чем у пациенток основной группы со светлыми околоплодными водами (P(U)=0,020). Значение пульсационного индекса в правой маточной артерии в конце первого триместра беременности более 1,78 с чувствительностью 75 % и специфичностью 77,6 % у женщин с ВПХ позволяет прогнозировать мекониальное окрашивание околоплодных вод (AUC=0,759; p=0,013).

Ключевые слова: внутрипеченочный холестаз беременных, допплерометрия маточных артерий, мекониальное окрашивание околоплодных вод, пульсационный индекс.

Введение. Внутрипеченочный холестаз беременных (ВПХ) – самое частое осложнение беременности со стороны печени, возникающее во 2–3 триместре и сопровождающееся явлениями холестаза и цитолиза [1]. Этиопатогенез данного заболевания сложный, многофакторный и до конца не изучен [2]. ВПХ протекает доброкачественно для женщин и не имеет отдаленных последствий для здоровья матери [3]. В то же время у этих женщин нередко наблюдается осложненное течение беременности и ВПХ отрицательно влияет на здоровье плода и новорожденного. Среди акушерских и перинатальных осложнений, возникающих на фоне ВПХ, выделяют мекониальное окрашивание околоплодных вод (МООВ), преждевременные роды (ПР),

респираторный дистресс-синдром новорожденных (РДС) [4]. Осложнения течения беременности и перинатального периода лежат в основе высокой перинатальной заболеваемости и смертности детей, рожденных матерями с ВПХ.

В основе многих гестационных осложнений лежит нарушение инвазии трофобласта, приводящее к неполной трансформации спиралевидных артериол, и как следствие – аномальным скоростям кровотока и изменению резистентности плацентарных сосудов. Максимально эффективным и воспроизводимым диагностическим критерием нарушения плацентации является измерение скоростей кровотока в маточных артериях (МА) в первом триместре беременности. Наиболее изучено изменение пульсационного индекса (ПИ) у беременных для оценки риска развития преэклампсии [5, 6]. Стоит отметить более высокую прогностическую значимость допплерометрии маточной артерии у пациентов с высоким риском развития неблагоприятных исходов беременности и необходимость комплексной оценки ПИ в маточных артериях и изменений уровней плацентарных гормонов и белков [7, 8].

Таким образом, допплерометрия маточных артерий в конце первого триместра беременности у женщин с ВПХ позволит уточнить роль плацентарных нарушений как возможного звена патогенеза акушерских и перинатальных осложнений при ВПХ.

Цель работы: изучить особенности допплерометрии маточных артерий в конце первого триместра беременности у женщин с ВПХ и их роль в развитии акушерских и перинатальных осложнений.

Материалы и методы. С 2017 по 2021 гг. обследовано 89 беременных женщин, родоразрешенных в учреждениях здравоохранения г.Гомеля. В основную группу вошли 59 женщин с ВПХ (n=59), женщины без клинико-лабораторных критериев холестаза (n=30) составили группу сравнения.

У всех женщин, включенных в исследование, получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании, а исследование одобрено этическим комитетом учреждения образования и соответствует принципам Хельсинкской декларации.

Для изучения предикторов акушерских и перинатальных осложнений у женщин с ВПХ основную группу мы разделили на подгруппы. Для уточнения роли сосудистых изменений фетоплацентарного комплекса в развитии ПР при ВПХ в основной группе была выделена подгруппа 1 (n=42), в которую вошли женщины с диагнозом ВПХ, установленным в сроке менее 259 дней. Среди пациенток подгруппы 1 у 6 (14,3 %) женщин беременность завершилась преждевременно (подгруппа 1А), а у 36 беременных – родами в срок (подгруппа 1В). Основная группа была разделена на подгруппы в зависимости от наличия мекония в околоплодных водах (МООВ – подгруппа 2А (n=8) и со светлыми околоплодными водами – подгруппа 2В (n=51)) и развития дыхательного расстройства у новорожденного (РДС у детей – подгруппа 3А (n=14) и без дыхательных расстройств у новорожденного – подгруппа 3В (n=45)).

Всем беременным в сроке 11–13 недель и 6 дней на базе У «Гомельский областной диагностический медико-генетический центр с консультацией «Брак и семья»» в рамках пренатального скрининга проводилась допплерометрия маточных артерий с определением пульсационного индекса в маточных артериях.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы «MedCalc 10.2.0.0» и стандартного приложения Microsoft Office Excel (2010), с помощью анализа медианы (Me) и интерквартильного размаха (IQR). Парное межгрупповое сравнение количественных признаков рассчитывали по критерию

Манна-Уитни с поправкой Йетса (P(U)). Клиническую значимость количественных показателей оценивали при помощи ROC-анализа с определением порогового значения и прогностической эффективности. Данные представляли с указанием Se (чувствительность, %), Sp (специфичность, %), AUC (Area under Curve, площадь под кривой), ее 95 % CI, уровень p. Статистически значимыми считались результаты при значении $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение. На основании анализа результатов допплерометрии маточных артерий в конце первого триместра беременности мы установили, что женщины, течение беременности которых в последующем осложнилось развитием ВПХ, имели более низкие значения ПИ в левой маточной артерии, чем беременные группы сравнения – 1,60 (1,37; 1,89) против 1,90 (1,62; 2,04) (P(U)=0,015). ПИ в правой маточной артерии у женщин с ВПХ составил 1,60 (1,36; 1,81) и был сопоставим со значением ПИ в правой маточной артерии у женщин группы сравнения – 1,72 (1,40; 2,12) (P(U)=0,166).

Значение ПИ у женщин с ВПХ и ПР составило 1,57 (0,94; 2,40) в правой МА и 1,70 (0,64; 1,80) в левой МА, что было сопоставимо с показателем ПИ у пациенток основной группы и срочными родами 1,60 (1,44; 1,80) в правой и 1,59 (1,36; 1,92) в левой МА ($P(U)_{правая}$=0,959 и $P(U)_{левая}$=0,451).

ПИ в правой МА у женщин основной группы с МООВ составил 1,93 (1,68; 2,05) и был выше, чем у женщин основной группы со светлыми околоплодными водами – 1,60 (1,29; 1,76), ПИ в левой МА артерии в этих подгруппах значимо не отличался и составил 2,13 (1,38; 2,72) у женщин подгруппы 2А и 1,59 (1,38; 1,80) у женщин подгруппы 2В ($P(U)_{правая}$=0,020 и $P(U)_{левая}$=0,103). При ПИ в правой МА в конце первого триместра беременности более 1,78 с чувствительностью 75,0 % и специфичностью 77,6 % у женщин с ВПХ возможно прогнозирование МООВ (AUC=0,759; 95 % CI 0,627–0,862; p=0,013).

ПИ в маточных артериях в конце первого триместра беременности у пациенток с ВПХ, новорожденные которых имели дыхательные расстройства, составил 1,70 (1,40; 1,84) в правой МА и 1,64 (1,09; 1,84) в левой и был сопоставим с ПИ в маточных артериях у женщин основной группы без дыхательных расстройств у детей – 1,59 (1,36; 1,82) и 1,60 (1,38; 1,91) соответственно ($P(U)_{правая}$=0,530 и $P(U)_{левая}$=0,655).

Учитывая, что повышение ПИ в маточных артериях у беременных женщин в первом триместре беременности является критерием прогноза ряда других гестационных осложнений, мы изучили значения ПИ в маточных артериях для женщин групп исследования при условии осложненного течения беременности, в основе которого лежит нарушение плацентации. Мы определили, что у пациенток с ВПХ при развитии гипертензивных расстройств, ассоциированных с беременностью, ПИ в маточных артериях в конце первого триместра беременности составил 1,89 (1,80; 2,14) и 1,40 (1,04; 1,77) и не различался со значением ПИ в маточных артериях при отсутствии гипертензивных расстройств – 1,69 (1,55; 1,99) и 1,47 (1,25; 1,66) (P(U)=0,165 и P(U)=0,803). А у женщин без клинико-лабораторных критериев холестаза и гипертензивными расстройствами ассоциированными с беременностью ПИ в маточных артериях составил 2,27 и 2,04 и односторонне был выше, чем у женщин группы сравнения без гипертензивных расстройств, ассоциированных с беременностью, – 2,01 (1,69; 2,33) и 1,59 (1,31; 1,91) (P(U)=0,138 и P(U)=0,018). Схожая тенденция была выявлена в случае наличия хронической артериальной гипертензии. ПИ в маточных артериях у женщин группы сравнения при наличии у них

хронической артериальной гипертензии составил 2,68 и 2,41 и был односторонне выше, чем у беременных группы сравнения без хронической артериальной гипертензии – 2,01 (1,70; 2,34) и 1,59 (1,32; 1,94) (P(U)=0,124 и P(U)=0,043). У пациенток с ВПХ не было выявлено схожих закономерностей. ПИ в маточных артериях при наличии хронической артериальной гипертензии составил 1,80 и 0,90 и не отличался от значения ПИ у женщин основной группы без хронической артериальной гипертензии – 1,70 (1,58; 2,04) и 1,49 (1,25; 1,65) (P(U)=0,748 и P(U)=0,317). В нашем исследовании истмико-цервикальная недостаточность и хроническая фетоплацентарная недостаточность, в том числе с развитием синдрома задержки роста плода, не влияли на значение ПИ в маточных артериях в первом триместре беременности.

Заключение

1. Женщины, течение беременности которых осложняется развитием ВПХ, имеют более низкие значения ПИ в левой маточной артерии (P(U)=0,015) в сроках 11–13,6 недель, что не исключает возможную роль гемодинамических нарушений в плаценте как патогенетического механизма развития ВПХ.

2. МООВ у пациенток с ВПХ ассоциировано с нарушением трансформации спиралевидных артериол и, как следствие, аномальными скоростями кровотока и более высокой резистентностью маточных артерий (P(U)=0,020).

3. Значение ПИ более 1,78 в правой маточной артерии в конце первого триместра беременности позволяет прогнозировать развитие МООВ у женщин с ВПХ (Se=75,0 %; Sp=77,6 %; AUC=0,759; 95 % CI 0,627–0,862; p=0,013).

4. Учитывая, что ПИ в маточных артериях в конце первого триместра у женщин с ВПХ и гипертензивными расстройствами во время беременности не отличается от уровня ПИ при отсутствии гипертензивных расстройств, то у пациенток с ВПХ определение ПИ в маточных артериях в сроке 11–13,6 недель не может быть использовано как ранний маркер развития гипертензивных расстройств, ассоциированных с беременностью (P(U)=0,165 и P(U)=0,803).

Литература

1. Успенская, Ю.Б. Клиника, диагностика и лечение внутрипеченочного холестаза беременных / Ю.Б. Успенская, А.А. Шептулин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – Т. 27, № 4. – С. 96–101.

2. Ozkan, S. Review of a challenging clinical issue: Intrahepatic cholestasis of pregnancy / S. Ozkan, Y. Ceylan, O. Veli Ozkan, S. Yildirim // World J Gastroenterol. – 2015. – Vol. 21, iss. 23. – P. 7134–7141.

3. Успенская, Ю.Б. Современное состояние проблемы холестаза беременных / Ю.Б. Успенская // Проблемы женского здоровья. – 2013. – Т. 8, № 3. – С. 70–76.

4. Herraez, E. Role of macrophages in bile acid-induced inflammatory response of fetal lung during maternal cholestasis / E. Herraez [et al.] // Journal of Molecular Medicine – 2014. – Vol. 4. – P. 359–372.

5. Combined Doppler ultrasound and platelet indices for prediction of preeclampsia in high-risk pregnancies / M. Abdel Razik [et al.] // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2019. – Vol. 32, iss. 24. – P. 4128–4132.

6. Sciscione, A.C. Uterine artery Doppler flow studies in obstetric practice / A.C. Sciscione, E.J. Hayes // Am J Obstet Gynecol. – 2009. – Vol. 201, iss. 2. – P. 121–126.

7. Abnormal uterine artery Doppler velocimetry predicts adverse outcomes in patients with abnormal analytes / H.A. Roeder [et al.] // Pregnancy Hypertens. – 2014. – Vol. 4, iss. 4. – P. 296–301.

8. Allen, R. Prospective observational study to determine the accuracy of first-trimester serum biomarkers and uterine artery Dopplers in combination with maternal characteristics and arteriography for the prediction of women at risk of preeclampsia and other adverse pregnancy outcomes / R. Allen, J. Aquilina // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2018. – Vol. 31, iss. 21. – P. 2789–2806.

FEATURES OF UTERINE ARTERY DOPPLER AT THE END OF THE FIRST TRIMESTER OF PREGNANCY IN WOMEN WITH INTRAHEPATIC CHOLESTASIS OF PREGNANCY AND THEIR ROLE IN THE DEVELOPMENT OF OBSTETRIC AND PERINATAL COMPLICATIONS

Bik-Mukhametova Ya.I.[1], Demidova T.V. [2], Krivolapov O.V. [3]

[1] Gomel State Medical University,
[2] Gomel City Clinical Hospital No. 2,
[3] Gomel Regional Diagnostic Medical-Genetic Centre,
Gomel, Republic of Belarus

The study was conducted to study the features of uterine artery Doppler at the end of the first trimester of pregnancy in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) and their role in the development of obstetric and perinatal complications. Women whose pregnancy was subsequently complicated by the development of ICP had lower values of the pulsation index in the left uterine artery than pregnant women in the comparison group (P(U)=0,015). The pulsation index in the right uterine artery in women with ICP and meconium-stained amniotic fluid was higher than in patients of the main group with clear amniotic fluid (P(U)=0,020). The value of the pulsation index in the right uterine artery at the end of the first trimester of pregnancy is more than 1.78 with a sensitivity of 75 % and specificity of 77.6 % in women with ICP allows predicting meconium-stained amniotic fluid (AUC=0,759; p=0,013).

Keywords: intrahepatic cholestasis of pregnancy, meconium-stained amniotic fluid, pulsation index, uterine artery Doppler.

Поступила 09.10.2023

УДК 611.018.54:612.085.2

ИЗУЧЕНИЕ ЭФФФЕКТОВ ПЛАЗМАСОДЕРЖАЩИХ КОМПОНЕНТОВ КРОВИ В IN VITRO ТЕСТЕ

Бухвальд Н.А., Дашкевич Э.В., Миралов В.Ф., Пешняк Ж.В.

ГУ «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий», г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. С целью оценки доклинической эффективности плазмасодержащих компонентов крови проведено тромбоэластометрическое исследование крови доноров с добавлением плазмасодержащих компонентов крови и статистическая обработка полученных результатов.

Ключевые слова: плазмасодержащие компоненты крови, лиофилизированная плазма, свежезамороженная плазма, криосупернатантная плазма, тромбоэластометрия.

Введение. Переливание компонентов крови является стандартом терапии тяжелых форм широкого спектра заболеваний и опцией выбора при патологических состояниях средней тяжести. Возрастающая потребность в компонентах и препаратах крови, а также объективные ограничения в увеличении числа доноров требуют повышения эффективности и безопасности их клинического использования. Существует ряд факторов, которые учитываются при обосновании выбора и оценки эффективности применения компонентов крови и лекарственных средств из плазмы крови, одним из которых является влияние на гемостаз [1].

Поскольку нарушения в системе гемостаза являются ключевым звеном патогенеза многих заболеваний и критических состояний, характеризующихся повреждением эндотелия, нарушениями реологии крови, взаимодействия эндотелия с плазменными ферментными системами и клетками крови, тромбоцитами в первую очередь, оценка эффективности плазмасодержащих компонентов крови является актуальной. Для оценки гемостаза чаще всего используются такие тесты, как определение АПТВ/АЧТВ (активированного парциального/частичного тромбопластиновое времени), определение ПТВ (протромбинового времени), определение МНО, определение тромбинового времени, определение фибриногена по Клауссу, а также тромбоэластография [2].

Тромбоэластография (ТЭГ) – это тип вязкоупругого теста, который позволяет динамически отслеживать реакцию коагуляции от образования фибрина до растворения сгустка, предоставляя такую информацию, как время начала свертывания, скорость образования сгустка, максимальная прочность сгустка и степень фибринолиза [3, 4]. ТЭГ может всесторонне отразить общий процесс свертывания крови, и он является более точным, быстрым и менее травматичным, чем другие распространенные методы оценки аномального свертывания крови. ТЭГ широко используется в клинических областях, таких как хирургия трансплантации печени, кардиоторакальная хирургия, травматология и интенсивная терапия, для определения свертываемости крови и управления переливанием крови. В последние годы ТЭГ получила развитие также в акушерстве, гинекологии и ортопедии [5].

РОТЭМ – ротационная тромбоэластометрия – основана на технологии ТЭГ: генерация сигнала об изменении вязкоупругих свойств образца крови, к которому приложили постоянную ротационную силу. Компьютерный анализ сигналов дает информацию о кинетике процесса образования/растворения сгустка, а также о его плотности [6, 7].

EXTEM представляет собой основной тест, использующий активацию свертывания по «внешнему пути» для оценки дефицита факторов свертывания VII, X, V, II, дефицита фибриногена и тромбоцитов. В качестве активатора свертывания выступает тканевый фактор. Дает информацию аналогичную протромбиновому времени. INTEM является основным тестом, направленным на изучение активации свертывания по «внутреннему пути». Он позволяет оценить дефицит факторов свертывания XII, XI, IX, VIII, X, V, II, дефицит фибриногена и тромбоцитов. В качестве активатора используются фосфолипиды и эллаговая кислота. Дает информацию аналогичную активированному частичному тромбопластиновому времени [8].

С целью реализации доклинической оценки гемостаза предложен модифицированный тест смешивания [9]. В качестве добавленной тест-плазмы были предложены образцы свежезамороженной, лиофилизированной и криосупернатантной плазмы.

Свежезамороженная плазма, приготовленная путем плазмафереза, в оптимальном соотношении сохраняет в себе лабильные (неустойчивые) и стабильные факторы свертывания. В настоящее время ее используют в случаях чрезмерного кровотечения или для предотвращения кровотечения у пациентов с отклонениями в тестах на коагуляцию, которые проходят инвазивную процедуру. Современные тенденции заготовки свежезамороженной плазмы используют патогенредукцию для снижения риска передачи инфекции [10].

Лиофилизированная плазма производится путем сублимационной сушки и может храниться при температуре 2–8°C в течение 1 года без потери своих гемостатических свойств, о чем свидетельствуют сохраняющиеся профили факторов свертывания крови. Кроме того, она легко восстанавливается с помощью 250 мл воды для инъекций и может быть использована в течение нескольких минут после этого, что делает ее удобной на догоспитальном этапе и для транспортировки [11].

Криосупернатантная плазма представляет собой фракцию плазмы, из которой был удален криопреципитат и которая относительно обеднена высокомолекулярными мультимерами фактора фон Виллебранда и фибриногеном. Было высказано предположение, что криосупернатантная плазма может быть более эффективной, чем свежезамороженная плазма для переливания при лечении различных заболеваний, таких как тромботическая тромбоцитопеническая пурпура. Контроль качества плазмы осуществляется согласно нормативно-правовым актам Республики Беларусь [12].

Цель работы: изучить эффекты плазмасодержащих компонентов крови на гемостаз в in vitro тесте.

Материалы и методы. Было отобрано 10 доноров, сдающих кровь за период с марта по июль 2023 года в ГУ «РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологий» г. Минска, согласно приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 17 мая 2016 г. № 460 «Об утверждении Инструкции о порядке рекрутирования безвозмездных доноров крови и ее компонентов» с оформлением информированного согласия. Для тромбоэластометрических исследований кровь набирали в пластиковую пробирку с цитратом натрия 3,8 % в соотношении 1:9. Пробы крови пациентов не должны быть гемолизованы, содержать сгустки, примесь эритроцитов.

Материалом для выполнения исследования являлись образцы крови с добавлением лиофилизированной плазмы, свежезамороженной плазмы и криосупернатантной плазмы в соотношении 1:1. В качестве контроля использовался образец донорской крови. В качестве нормальных показателей использовались референсные значения, рекомендованные производителем прибора [13].

Тромбоэластометрию проводили на аппарате ROTEM® delta (PENTAPHARM, Германия). Анализ проводился по тесту EXTEM. В качестве анализируемых показателей выступали: время свертывания (CT, с), скорость образования сгустка (CFT, с), угол, построенный по касательной к тромбоэластограмме из точки начала образования сгустка, отображающий скорость роста фибриновой сети и её структурообразование (α, °), амплитуда плотности сгустка в различное время (A10, A15, A20, A25, A30, мм), лизис сгустка через 30 минут (LI30, %), максимальный лизис сгустка (ML, %) и максимальная плотность сгустка (MCF, мм). Перед началом исследования, образцы, инкубировались 5–10 минут в блоке для предварительного подогрева образцов.

Для обработки данных использовали программное обеспечение MS «Excel» (Microsoft, США), статистический анализ проводили с помощью программы STATISTICA v.10. (StatSoftInc., США) с помощью критерия Манна-Уитни (U). Результаты представлены M±δ. Различия считались статистически значимыми при p<0,05.

Результаты и их обсуждение. Результаты тромбоэластометрии под действием лиофилизированной плазмы, свежезамороженной плазмы и криосупернатантной плазмы при их соотношении 1:1 с кровью доноров, а также контрольный образец донорской крови представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Данные (M±σ) тромбоэластометрии под действием лиофилизированной плазмы, свежезамороженной плазмы, криосупернатантной плазмы при их соотношении 1:1 с кровью доноров (n=10)

	CT, с	CFT, с	α, °	ML, %	MCF, мм	LI30, %
Лиофилизированная плазма 1:1	75,7±7,5	88,8±22,9	77,8±4,4*	9,4±8,5	56,1±5,8*	99,9±0,4
Свежезамороженная плазма 1:1	72,3±8,6	101±29,6	71,9±6,4**	6,3±5,5	59,3±6,1	99,7±0,5
Криосупернатантная плазма 1:1	73,3±7,5	105,6±26,7	72,3±3,7***	7,3±4,5	58±5,2*	99,9±0,4
Контроль	82,1±13,2	80,9±25,4	73,6±4,8	6,6±4,5	63,7±5,7	99,8±0,5
Референсные значения	38–79	34–159	63–83	0–15	50–72	94–100
	A5, мм	A10, мм	A15, мм	A20, мм	A25, мм	A30, мм
Лиофилизированная плазма 1:1	39,1±5,4*	48,2±5,6*	52,4±5,6*	54,7±5,6*	56±5,8*	54,8±5,2*
Свежезамороженная плазма 1:1	40±6,8*	47,9±9,1	55±6,1	57,4±5,8	58,8±6,0	57,1±5,4
Криосупернатантная плазма 1:1	38,8±6,1*	48,8±5,9	53,7±5,6*	56,3±5,4*	56,6±4,6*	57±4,6*
Контроль	46,5±7,9	56±7,2	60,4±6,2	62,6±5,8	63,5±5,7	62,5±4,3
Референсные значения	34–55	43–65	48–69	50–71	50–72	50–69

Примечание: * – P<0,05 достоверность отличий данных от аналогичных в контроле.; ** – P<0,05 достоверность отличий данных от аналогичных при сравнении образцов с лиофилизированной плазмой и со свежезамороженной плазмой в составе; *** – P<0,05 достоверность отличий данных от аналогичных при сравнении образцов с лиофилизированной плазмой и криосупернатантной плазмой в составе. Значения в таблице укладываются в пределы референсных значений.

Проведено сравнение средних показателей контрольного образца с образцом с добавлением лиофилизированной плазмы, образцом с добавлением свежезамороженной плазмы и образцом с добавлением криосупернатантной плазмы, а также их между собой.

Как показано в таблице 1, согласно представленным показателям тромбоэластометрии под действием лиофилизированной плазмы при соотношении 1:1 с кровью донора установлено статистически значимое увеличение угла наклона α (77,8±4,4° и 73,6±4,8° соответственно, P<0,05) и снижение уровня показателей

максимальной плотности сгустка MCF (56,1±5,8 мм и 63,7±5,7 мм соответственно, P<0,05), а также амплитуды его плотности в динамике времени наблюдения A5, A10, A15, A20, A25, A30 (P<0,05) по сравнению с контролем (цельная донорская кровь). Это может указывать на уменьшение количества тромбоцитов за счет их разведения в образце.

Наиболее показательным примером сравнения этих показателей является донор №1, сравниваемые образцы которого показаны на представленном ниже рисунке 1.

Рисунок 1 – График тромбоэластометрии образца с добавлением лиофилизированной плазмы (1) и контрольного образца донорской крови (2)

Аналогично под действием свежезамороженной плазмы при соотношении 1:1 с кровью донора выявлено статистически значимое снижение уровня амплитуды плотности сгустка на 5 мин измерения (A5) по сравнению с контролем (40±6,8 мм и 46,5±7,9 мм соответственно, P<0,05), не выходящее за пределы референсных значений.

Наиболее показательным примером сравнения этих показателей является донор №2, сравниваемые образцы которого показаны на представленном ниже рисунке 2.

Рисунок 2 – График тромбоэластометрии образца с добавлением свежезамороженной плазмы (1) и контрольного образца донорской крови (2)

Также под действием криосупернатантной плазмы при соотношении 1:1 с кровью донора наблюдалось статистически значимое снижение уровня показателя максимальной плотности сгустка MCF (58±5,2 мм и 63,7±5,7 мм соответственно, P<0,05), а также амплитуды его плотности в динамике времени наблюдения A5, A15, A20, A25, A30 (P<0,05) по сравнению с контролем, однако не выходящее за пределы референсных значений, что может быть связано со снижением тромбоцитарной активности.

Наиболее показательным примером сравнения этих показателей является донор №3, сравниваемые образцы которого показаны на представленном ниже рисунке 3.

Рисунок 3 – График тромбоэластометрии образца с добавлением криосупернатантной плазмы (1) и контрольного образца донорской крови (2)

Под действием свежезамороженной плазмы при соотношении 1:1 с кровью донора отмечено статистически значимое уменьшение угла наклона α по сравнению с образцом лиофилизированной плазмы при соотношении 1:1 с кровью донора (71,9±6,4° и 77,8±4,4° соответственно, P<0,05), а под действием криосупернатантной плазмы при соотношении 1:1 с кровью донора отмечено статистически значимое уменьшение угла наклона α по сравнению с образцом лиофилизированной плазмы при соотношении 1:1 с кровью донора (72,3±3,7° и 77,8±4,4° соответственно, P<0,05). Это может быть связано с уменьшением концентрации тромбоцитов в образце и большей свертывающей активностью лиофилизированной плазмы.

Наиболее показательным примером сравнения этих показателей является донор №4, сравниваемые образцы которого показаны на представленном ниже рисунке 4.

Рисунок 4 – График тромбоэластометрии образца с добавлением лиофилизированной плазмы (1) и свежезамороженной/криосупернатантной плазмы (2)

Заключение. При сравнении показателей тромбоэластометрии образцов крови донора при соотношении 1:1 с лиофилизированной плазмой и контрольных образцов донорской крови выявлены достоверные отличия: статистически значимое повышение угла наклона α (77,8±4,4° и 73,6±4,8° соответственно, P<0,05) и снижение уровня показателей максимальной плотности сгустка MCF (56,1±5,8 мм и 63,7±5,7 мм соответственно, P<0,05), а также амплитуды его плотности в динамике времени наблюдения A5, A10, A15, A20, A25, A30 (P<0,05).

При сравнении показателей тромбоэластометрии образцов крови донора при соотношении 1:1 со свежезамороженной плазмой и контрольных образцов донорской крови также выявлено статистически значимое снижение уровня амплитуды плотности сгустка на 5 мин измерения (A5) по сравнению с контролем (40±6,8 мм и 46,5±7,9 мм соответственно, P<0,05), не выходящее за пределы референсных значений. Это может указывать на уменьшение количества тромбоцитов за счет их разведения в образце.

При сравнении показателей тромбоэластометрии образцов крови донора при соотношении 1:1 с криосупернатантой плазмой и контрольных образцов донорской крови наблюдались достоверные отличия: статистически значимое снижение уровня показателя максимальной плотности сгустка MCF (58±5,2 мм и 63,7±5,7 мм соответственно, P<0,05), а также амплитуды его плотности в динамике времени наблюдения A5, A15, A20, A25, A30 (P<0,05), однако не выходящее за пределы референсных значений, что может быть связано со снижением тромбоцитарной активности в криосупернатантной плазме.

Таким образом, влияние лиофилизированной плазмы и криосупернатантной плазмы при добавлении 1:1 укладываются в референсные значения и аналогичны влиянию свежезамороженной плазмы. Лиофилизированная плазма повышает свертываемость крови донора по сравнению со свежезамороженной и криосупернатантной плазмой, не выходя за рамки референсных значений.

Литература

1. Raval, J.S. Blood Product Transfusion in Adults: Indications, Adverse Reactions, and Modifications / J.S. Raval, J.R. Griggs and A. Fleg // Am Fam Physician. – 2020. – Vol. 102, №1. – P. 30–38.

2. Самородов, А.В. Антиагрегационная активность солей производных 7-тиетанилксантина в

условиях in vitro / А.В. Самородов [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – №5. – С. 1–6.

3. Fan, D. Thromboelastography for the Prevention of Perioperative Venous Thromboembolism in Orthopedics / D. Fan [et al] // Clin Appl Thromb Hemost. – 2022. – №1. – P. 1–10.

4. Hartmann, J. Diagnosis and treatment of trauma-induced coagulopathy by viscoelastography / J. Hartmann [et al.] //Semin Thromb Hemost. – 2020. – Vol 46, №2. – P. 134–146.

5. Williams, B. Practical Use of thromboelastometry in the management of perioperative coagulopathy and bleeding. / B. Williams [et al.] // Transfus Med Rev. – 2017. –Vol. 31, № 1 – P. 11–25.

6. Carll, T., Wool, G.D. Basic principles of viscoelastic testing / T. Carll, G.D. Wool // Transfusion. – 2020. – Vol. 60, suppl. 6. – P. 1–9.

7. Akay, O.M. The double hazard of bleeding and thrombosis in hemostasis From a clinical point of view: a global assessment by rotational thromboelastometry (ROTEM) / O.M. Akay // Clin Appl Thromb Hemost. – 2018. – Vol. 24, № 6 – P. 850–858.

8. Schmidt, A.E., Israel, A.K., Refaai, M.A. The utility of thromboelastography to guide blood product transfusion / A.E. Schmidt, A.K. Israel, M.A. Refaai // Am J Clin Pathol. – 2019. –Vol. 152, № 4 – P. 407–422.

9. Балуда, В.П.Лабораторные методы исследования системы гемостаза / В.П. Балуда [и др.]. – Томск: Томский ордена трудового красного знамени медицинский институт, 1980. – 313 с.

10. Nair, P.M Recent advances in use of fresh frozen plasma, cryoprecipitate, immunoglobulins, and clotting factors for transfusion support in patients with hematologic disease / P.M. Nair [et al.] // Semin Hematol. – 2020. – Vol. 57, № 2. – P. 73–82.

11. Mok, G. Freeze-dried plasma for major trauma – Systematic review and meta-analysis / G. Mok [et al.] // J Trauma Acute Care Surg. – 2021. –Vol. 90, № 3. – P. 589–602.

12. Lim, M.Y., Greenberg C.S. Successful Management of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in a Jehovah's Witness: An Individualized Approach With Joint Decision-Making / M.Y. Lim and C.S. Greenberg // J Patient Exp. – 2020. –Vol. 7, № 1. – P. 8–11.

13. R ex-tem – Инструкция по применению / Tem Innovations GmbH. – 09.2017. – 2 с.

STUDYING OF THE EFFECTS OF PLASMA-CONTAINING BLOOD COMPONENTS IN VITRO

Bukhvald N.A., Dashkevich E.V., Miralau V.F., Peshnyak Zh.V.

Republican Scientific and Practical Center
for Transfusiology and Medical Biotechnologies,
Minsk, Republic of Belarus

In order to assess the preclinical effectiveness of plasma-containing blood components, a thromboelastometric study of donor blood with the addition of plasma-containing blood components and statistical processing of the results were carried out.

Keywords: plasma-containing blood components, freeze-dried plasma, fresh frozen plasma, cryosupernatant, thromboelastometry.

Поступила 15.09.2023

УДК 618.3/.4-036:618.14-089.168.1-003.92

ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И ИСХОД РОДОВ У ЖЕНЩИН С ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫМ РУБЦОМ МАТКИ

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

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

Резюме. Проведен анализ течения беременности и исходы родов у 359 женщин после операции кесарева сечения. Представлены сравнительные данные в группах исследования в зависимости от количества оперативных вмешательств.

Ключевые слова: беременность, кесарево сечение, рубец матки.

Введение. Реальность XXI века – кесарево сечение самая распространенная операция в акушерстве не только в Республике Беларусь, но и во всем мире, частота которой с каждым годом неуклонно растет. Как следствие, увеличивается удельный вес материнской и перинатальной заболеваемости (после операции кесарева сечения в 3–4 раза выше, чем при родах через естественные родовые пути) [1].

В Республике Беларусь удельный вес кесаревых сечений увеличился с 18,6 % в 2004 году до 33,8 % в 2022 году (по данным Государственной статистической отчетности). Таким образом, в Республике Беларусь возросла проблема ведения беременности и выбор метода родоразрешения у беременных женщин с послеоперационным рубцом матки [1].

Рост частоты кесарева сечения, с одной стороны, обусловлен расширением показаний к операции со стороны женщины, ввиду наличия соматических заболеваний или развития акушерских осложнений, с другой, перинатальной направленностью акушерства [2].

В большинстве случаев на первом месте показанием к повторному кесареву сечению является несостоятельность послеоперационного рубца матки по данным УЗИ у беременных женщин. По данным литературы, рубец матки после операции кесарева сечения составляет 78–84 %. В будущем 30–60 % женщин с послеоперационным рубцом матки планируют беременность [3].

На сегодняшний день у врачей-акушеров-гинекологов нет однозначного ответа на вопрос: какой процент беременных женщин с послеоперационным рубцом матки может быть успешно родоразрешен через естественные родовые пути? По данным Всемирной организации здравоохранения, 50–85 % беременных женщин с данной патологией могут быть родоразрешены через естественные родовые пути [4].

Кесарево сечение, безусловно, как и любая полостная операция, сопряжено с множеством интраоперационных (кровотечение из сосудов брюшной стенки (a. epigastrica superficialis, внутренние артерии прямых мышц живота), кровотечение из a.v. uterinae, из варикозно расширенных вен нижнего маточного сегмента; гипотония или атония матки; ранение соседних органов (мочевого пузыря, кишки, мочеточников, большого сальника), особенно при повторных операциях) и послеоперационных осложнений (гнойно-септические осложнения, спаечный процесс, эндометриоз, тромбоэмбоэмболии), что в дальнейшем влияет на репродуктивное здоровье женщин.

Цель исследования: анализ течения беременности и исходов родов у женщин в зависимости от количества операций кесарева сечения в анамнезе.

Материалы и методы исследования. Был проведен ретроспективный анализ 359 историй родов (форма 096/у) у женщин с рубцом матки после операции кесарево сечение, родоразрешенных в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя».

В зависимости от количества операций кесарева сечения женщины были разделены на 3 группы:

– группа 1 – беременные женщины без рубца матки, у которых роды закончились операцией кесарево сечение, n=100;

– группа 2 – беременные женщины с одним рубцом матки после операции кесарево сечение, у которых роды закончились повторным кесаревым сечением, n=100;

– группа 3 – беременные женщины с двумя и более рубцами матки после операции кесарево сечение, у которых роды закончились повторным кесаревым сечением, n=159.

Интраоперационным кровотечением при кесаревом сечении считался объем кровопотери во время операции 1000 мл и более [5].

Статистическую обработку материала выполнили с использованием статистической программы «STATISTICA 10.0». Количественные показатели представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25–Q75). Для сравнения независимых выборок с количественными показателями использовали непараметрический критерий Манна-Уитни (U). Для сравнения качественных показателей (долей) в группах использовали критерий χ^2. Статистически значимыми принимали различия при $p<0,05$.

Результаты исследования и обсуждение. Проведен анализ общеклинических показателей в исследуемых группах. Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика групп исследования

Показатели	Клинические группы			Статистическая значимость результатов
	1 n=100	2 n=100	3 n=159	
Возраст, лет, Me (Q_{25}–Q_{75})	29 (26–32)	32 (28–35)	33 (31–37)	U_{1-2}=3573; p<0,001 U_{1-3}=3711; p<0,001 U_{2-3}=5663; p<0,001
ИМТ до беременности, кг/м^2, Me (Q_{25}–Q_{75})	21,4 (19,6–24,1) n=99	22,6 (20,7–26,0) n=99	25,2 (21,9–30,5) n=156	U_{1-2}=3619; p<0,001 U_{1-3}=4289; p<0,001 U_{2-3}=5893; p<0,001
Избыток массы тела и ожирение до беременности, n (%)	21 (21,2 %) n=99	32 (32,0 %)	51 (32,5 %) n=157	χ^2_{1-2}=2,96; p=0,085 χ^2_{1-3}=3,82; p=0,050 χ^2_{2-3}=0,01; p=0,935
Патологическая прибавка массы тела за беременность, n (%)	31 (31,0 %)	26 (26,0 %) n=99	29 (19,1 %) n=151	χ^2_{1-2}=0,34; p=0,560 χ^2_{1-3}=4,58; p=0,032 χ^2_{2-3}=1,35; p=0,245
Срок родоразрешения, дни, Me (Q_{25}–Q_{75})	276 (272–284)	270 (267–274)	268 (261–271)	U_{1-2}=2362; p<0,001 U_{1-3}=2577; p<0,001 U_{2-3}=5559; p<0,001
Толщина миометрия в области послеоперационного рубца матки по УЗИ, мм, Me (Q_{25}–Q_{75})	–	2,6 (2,2–3,5) n=88	2,4 (2,0–3,5) n=132	U_{2-3}=5528; p=0,546
Уровень гемоглобина при поступлении, г/л, Me (Q25–Q75)	122 (115–128)	119 (113–127) n=99	121 (112–127)	U_{1-2}=4346; p=0,169 U_{1-3}=6987; p=0,118 U_{2-3}=7589; p=0,791
Железодефицитная анемия, n(%)	12 (12,0 %)	18 (18,2 %) n=99	32 (20,1 %)	χ^2_{1-2}=1,48; p=0,223 χ^2_{1-3}=2,87; p=0,090 χ^2_{2-3}=0,15; p=0,700

В группах исследования средний возраст беременных женщин составил 29 (26–32) лет, 32 (28–35) лет, 33 (31–37) лет соответственно. Следует отметить, что средний возраст беременных женщин, а также индекс массы тела (далее – ИМТ) до беременности статистически значимо был выше в группах 2 и 3 по сравнению с группой 1 ($p<0,001$).

При анализе показателя удельного веса женщин с избытком массы тела и ожирением до беременности не было выявлено статистически значимых различий в группах исследования.

Патологическая прибавка массы тела за беременность была статистически значимо выше у женщин без рубца матки по сравнению с женщинами с двумя и более рубцами матки после операции кесарево сечение ($p=0,032$).

Следует отметить, что средний срок беременности при родоразрешении в группах исследования с увеличение количества операций кесарева сечения в анамнезе значимо снижался и составил в группе 1 – 276 (272–284) дней, в группе 2 – 270 (267–274) дней, в группе 3 – 268 (261–271) дней ($p<0,001$). Все женщины в группах 1 и 2 были родоразрешены в доношенном сроке беременности. В группе 3 в 20 (12,6 %) случаях роды были преждевременными, из них у 9 (45 %) новорожденных был диагностирован респираторный дистресс-синдром.

Показаниями для операции кесарево сечение при преждевременных родах в группе 3 являлись: предлежание плаценты с кровотечением – 7 (35 %), хроническая гипоксия плода, стадия декомпенсация – 5 (25 %), умеренная преэклампсия, отсутствие эффекта от лечения или тяжелая преэклампсия – 3 (15 %), развитие родовой деятельности – 3 (15 %), соматические заболевания, стадия декомпенсация – 2 (10 %).

При анализе толщины миометрия в области послеоперационного рубца матки по данным ультразвукового исследования (далее – УЗИ) не было выявлено статистически значимых различий в группах исследования. Однако удельный вес беременных женщин с истончением миометрия в области послеоперационного рубца матки менее 3 мм в группе 2 был в 61 (69,3 %) случае, а в группе 3 – в 88 (66,7 %) случаях.

По данным исследования, с увеличением количества операций кесарева сечения удельный вес случаев железодефицитной анемии в анамнезе вырос в 1,6 раза. Однако при анализе уровня гемоглобина до родоразрешения у женщин в группах исследования не было выявлено статистически значимых различий, что обусловлено медицинской профилактикой и лечением анемии во время беременности.

Интраоперационные и послеоперационные осложнения в исследуемых группах представлены в таблицах 2 и 3.

Таблица 2 – Интраоперационные показатели гомеостаза и осложнения у женщин в группах исследования

Показатели	Клинические группы			Статистическая значимость результатов
	1 n=100	2 n=100	3 n=159	
Время операции, мин, Me (Q_{25}–Q_{75})	30 (25–40)	38 (30–51)	42 (34–54)	U_{1-2}=3405; p<0,001 U_{1-3}=3929; p<0,001 U_{2-3}=6208; p=0,010
Уровень гемоглобина после родоразрешения, г/л, Me (Q_{25}–Q_{75})	105 (96–110)	106 (99–115) n=99	105 (99–114)	U_{1-2}=4253; p=0,109 U_{1-3}=7230; p=0,251 U_{2-3}=7399; p=0,552
Висцеролиз, n (%)	0	5 (5,0 %)	18 (11,3 %)	χ^2_{1-2}=5,13; p=0,023 χ^2_{1-3}=12,17; p<0,001 χ^2_{2-3}=3,03; p=0,081
Гипотония матки во время операции кесарева сечения, n (%)	6 (6,0 %)	6 (6,0 %)	14 (8,8 %)	χ^2_{1-2}=0,09; p=0,765 χ^2_{1-3}=0,34; p=0,559 χ^2_{2-3}=0,34; p=0,559
Кровопотеря во время операции кесарева сечения (более 1000 мл), n (%)	1 (1,0 %)	0 (0 %)	6 (3,8 %)	χ^2_{1-2}=1,01; p=0,316 χ^2_{1-3}=1,80; p=0,180 χ^2_{2-3}=3,86; p=0,049

Таблица 3 – Послеоперационные показатели гомеостаза и осложнения у женщин в группах исследования

Показатели	Клинические группы			Статистическая значимость результатов
	1 n=100	2 n=100	3 n=159	
Длительность госпитализации в послеродовом периоде 7 суток и более, n (%)	26 (26,0 %)	20 (20,0 %)	35 (22,0 %)	χ^2_{1-2}=0,71; p=0,400 χ^2_{1-3}=0,34; p=0,558 χ^2_{2-3}=0,05; p=0,818
Гематометра, n (%)	12 (12,0 %)	20 (20,0 %)	29 (18,2 %)	χ^2_{1-2}=0,02; p=0,955 χ^2_{1-3}=1,36; p=0,244 χ^2_{2-3}=0,04; p=0,849
Постгеморрагическая анемия, n (%)	11 (11,0 %)	6 (6,0 %)	19 (12,0 %)	χ^2_{1-2}=1,61; p=0,204 χ^2_{1-3}=0,05; p=0,816 χ^2_{2-3}=2,49; p=0,114
Деваскуляризация матки, n (%)	0	1 (1,0 %)	7 (4,4 %)	χ^2_{1-2}=1,01; p=0,316 χ^2_{1-3}=4,52; p=0,033 χ^2_{2-3}=2,37; p=0,123
Надвлагалищная ампутация матки без придатков, n (%)	0	0	2 (1,3 %)	χ^2_{1-3}=1,27; p=0,260 χ^2_{2-3}=1,27; p=0,260

Средняя длительность операции кесарева сечения в группах 1 и 2 была статистически значимо меньше по сравнению с группой 3. Частота выполнения тотального висцеролиза статистически значимо выше у беременных женщин с двумя и более рубцами матки после операции кесарева сечения (p<0,001).

При анализе удельного веса женщин с постгеморрагической анемией в послеродовом периоде, уровня гемоглобина после операции кесарева сечения, а также частоты гипотонии матки и гематометры не было выявлено статистически значимых различий в группах исследования.

Следует отметить, что в группе 1 отмечался высокий удельный вес экстренных операций кесарева сечения (59 %).

Структура показаний кесарева сечения в группе 1:

Дистресс плода – 31 (31 %);

Аномалия родовой деятельности – 5 (5 %);

ХФПН, ХВГП, стадия декомпенсации – 15 (15 %);

Преждевременная отслойка плаценты с кровотечением – 2 (2 %);

Тяжелая преэклампсия – 6 (6 %);

Плодово-тазовые диспропорции – 8 (8 %);

Неправильное положение или предлежание плода – 8 (8 %);

Соматические заболевания, стадия декомпенсации – 13 (13 %);

Прочие – 12 (12 %).

В группе 2 в 97 (97 %) случаях беременные женщины были родоразрешены в плановом порядке, из них в 73 (75 %) случаях показанием для повторной операции кесарева сечения был несостоятельный рубец матки по данным УЗИ (толщина миометрия в области предполагаемого рубца менее 3 мм). Несмотря на многочисленные исследования, до сих пор нет объективных критериев и методов диагностики несостоятельного рубца матки у беременных женщин в доношенном сроке беременности.

Объем кровопотери интраоперационно более 1000 мл был статистически значимо выше в группе 3 по сравнению с группой 2 (p=0,049), что обусловлено аномальной плацентацией в данной группе исследования в 6 (3,8 %) случаях.

Интраоперационно методами коррекции гипотонического кровотечения было применение внутривенного введения утеротоников (метилэргометрин или карбетоцин) в группе 1 в 6 (100 %) случаях, а в группе 2 – в 5 (83 %) случаях, в группе 3 в 8 (57 %) случаях; введения внутриматочного баллона использовалось в 1 случае в группах 2 и 3, что составило 17 % и 7 % соответственно. В группе 3 в 5 (36 %) случаях была необходимость применения сочетания утеротоников и внутриматочного баллона.

Следует отметить, что с целью достижения хирургического гемостаза ввиду объема кровопотери интраоперационно была выполнена деваскуляризация матки в группе 2 в 1 (1 %) случае, в группе 3 – в 7 (4,4 %) случаях, что является статистически важным показателем (p=0,033).

Также в группе 3 отмечалась массивная кровопотеря в объеме 1500 мл и более, что послужило необходимостью выполнения надвлагалищной ампутации матки без придатков в 2 (1,3 %) случаях, интраоперационной трансфузии свежезамороженной плазмы и эритроцитарной массы в 3 (1,9 %) случаях.

В группе 3 длительность операции кесарева сечения (2 часа и более) зафиксирована в 3 (1,9 %) случаях, что было связано с выполнением надвлагалищной ампутации матки без придатков или метропластики передней стенки матки по поводу аномальной плацентации.

При анализе в группах исследования длительности госпитализации в послеродовом периоде не было выявлено статистически значимых различий.

Заключение. Из полученных данных следует, что женщины с одним или двумя рубцами матки в анамнезе статистически значимо старше по возрасту и имеют больший индекс массы тела до беременности, чем женщины без рубца матки.

С увеличением количества операций кесарева сечения в анамнезе женщины, в 1,6 раза увеличивается удельный вес случаев железодефицитной анемии до беременности.

Проведенные исследования выявили статистически значимое уменьшение срока беременности при родоразрешении и увеличение длительности операции кесарево сечение (p<0,001) у женщин с одним, двумя и более рубцами матки.

При анализе толщины миометрия в области послеоперационного рубца, по данным УЗИ, установлено, что данный показатель является предиктором формирования несостоятельного рубца матки при последующих беременностях.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о необходимости поиска новых предикторов, обусловливающих формирования несостоятельности рубца матки после операции кесарева сечения, и разработке метода медицинской профилактики по предотвращению данной патологии.

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. Радзинский, В.Е., Князев, С.А. Настольные рекомендации ВОЗ о снижении доли кесаревых сечений. StatusPraesens. – 2015; 3(26): 11– 20.

3. Клинические рекомендации. Послеоперационный рубец на матке, требующий предоставления медицинской помощи матери во время беременности, родов и в послеродовом периоде. – РОАГ, 2021.

4. 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.

5. ACOG Practice Bulletin Number 183, October 2017: Postpartum Hemorrhage. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. Obstetrics & Gynecology 130(4): p e168–e186.

COURSE OF PREGNANCY AND OUTCOME OF BIRTH IN WOMEN WITH UTERINE SCAR

Bykhovtsova I., Vashchylina T., Viktor S.

State institution «Republican Scientific and Practical Centre «Mother and Child», Minsk, Republic of Belarus

An analysis of the course of pregnancy and birth outcomes in 359 women after cesarean section was carried out. Comparative data are presented in the study groups depending on the number of surgical interventions.

Keywords: pregnancy, caesarean section, uterine scar.

Поступила 05.10.2023

УДК 618.514.8-07

ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ ИЗЛИТИЕ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД: АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА

Васильев С.А.[1], Курлович И.В.[1], Ващилина Т.П.[1], Семенчук В.Л.[1], Виктор С.А.[1], Прилуцкая В.А.[2], Сушкова О.С.[1], Русецкая В.М.[1], Литвинюк О.В.[1], Кунц Н.В.[1], Денисевич Т.В.[1], Ксендикова А.В.[3]

[1] Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
[2] Учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет»,
[3] Государственное учреждение
«Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологиии»,
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. В статье представлены данные ретроспективного анализа течения беременности и родов 93 беременных женщин с преждевременным излитием околоплодных вод в сроке гестации 154–196 дней (группа 1) и 104 женщин с физиологическим течением беременности, родоразрешенных в сроке 37/0 недель и более (группа 2, группа сравнения). Определены 12 факторов риска преждевременного излития околоплодных вод, из которых избыток массы тела (ОШ 2,62 (1,19–5,75)) и ожирение до беременности (ОШ 7,00 (1,97–24,87)), анемию (ОШ 1,99 (1,00–3,96)) и острые респираторные инфекции во время беременности (ОШ 3,37 (1,66–6,84)) необходимо включить в перечень критериев в группах материнского риска по невынашиванию беременности и инфицированию.

Ключевые слова: беременность, преждевременное излитие околоплодных вод, ожирение, адипоцитокины.

Введение. Преждевременные роды – одна из важнейших мировых проблем, учитывая высокую неонатальную смертность и заболеваемость, а также детскую инвалидность [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно в мире рождается около 15 миллионов недоношенных детей. Из них около 1 миллиона – экстремально ранние преждевременные роды в сроке 22/0–27/6 недель, при которых отмечается низкая выживаемость, особенно до 26/0 недель беременности [2].

Одной из наиболее распространенных причин преждевременного прерывания беременности является преждевременное излитие околоплодных вод (ПИОВ), а дальнейшее ведение беременной женщины зависит от выявления признаков хориоамнионита (ХА). В зависимости от наличия клинических и лабораторных признаков ХА можно разделить на клинический и субклинический/гистологический ХА. Клинический ХА характеризуется лихорадкой у матери, лейкоцитозом, тахикардией у матери и/или плода, болезненностью матки и ПИОВ. Гистологический ХА протекает бессимптомно, определяется воспалением хориона, амниона и плаценты, при гистологическом исследовании диагностируется чаще, чем клинический ХА. По данным Kim C.J. et al. (2015), при родоразрешении в сроке 22/0–23/6 недель беременности при гистологическом исследовании плаценты в 94 % случаев выявляются

признаки ХА, что позволяет сделать вывод об инфекционном факторе как о ведущем в генезе ПИОВ [3]. Однако окончательно не разработаны методы прогнозирования и профилактики ранних преждевременных родов, а факторы, приводящие к ПИОВ, остаются дискуссионными до настоящего времени.

Цель исследования: выявить факторы, ассоциированные с преждевременным излитием околоплодных вод в сроке беременности 154–196 дней.

Материал и методы исследования. Проведен ретроспективный сравнительный анализ течения беременности и родов 93 беременных женщин с преждевременным излитием околоплодных вод в сроке гестации 154–196 дней (группа 1) и 104 женщин с физиологическим течением беременности, родоразрешенных в сроке 37/0 недель и более (группа 2, группа сравнения).

Полученные результаты обработаны непараметрическими методами вариационной 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). Статистически значимыми принимали различия при $p<0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Беременные женщины с ПИОВ и группы сравнения были сопоставимы по возрасту (30 (26–34) лет и 29 (25–32) лет, U=4228,0, p=0,128), но имели статистически значимые различия по антропометрическим показателям до беременности (рост, масса тела и индексу массы тела (ИМТ) до беременности). Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Возраст и антропометрические показатели беременных женщин исследуемых групп, Me (Q_1–Q_3) или абс. число (%)

Показатель	Группа Р1 (n=93)	Группа Р2 (n=104)	Статистическая значимость различий
Рост, см	164 (160–170)	167 (164–171)	U=4007,0, p=0,049
Масса тела до беременности, кг	64,5 (57,0–79,7)	58,0 (53,5–66,0)	U=3482,5, p=0,001
ИМТ до беременности, кг/м^2	23,8 (21,0–28,7)	21,3 (19,3–23,5)	U=3127,0, p<0,001
Распределение по ИМТ до беременности:			
ИМТ менее 18,5 кг/м^2 (дефицит массы тела)	7 (7,5)	10 (9,6)	χ^2=20,54, p<0,001
ИМТ 18,5–24,9 кг/м^2 (норма)	48 (51,6)	80 (76,9)	
ИМТ 25,0–29,9 кг/м^2 (избыток массы тела)	22 (23,7)	11 (10,6)	
ИМТ 30,0 кг/м^2 и более (ожирение)	16 (17,2)	3 (2,9)	

Для беременных женщин в группе 1 был характерен более низкий рост (164 (160–170) см против 167 (164–171) см, p=0,049) и более высокие значения массы тела (64,5 (57,0–79,7) кг против 58,0 (53,5–66,0) кг, p=0,001) и ИМТ до беременности (23,8 (21,0–28,7) кг/м^2 против 21,3 (19,3–23,5) кг/м^2, p<0,001). Избыток массы тела и ожирение до беременности диагностировать в группе 1 статистически значимо чаще (p<0,001).

Были выявлены статистически значимые различия при анализе акушерского анамнеза в группах исследования (таблица 2): в группе 1 беременность была чаще третья и более по счету (в 1,6 раза, p=0,030), в 2,5 раза чаще роды были третьими и более по счету (p=0,037) и чаще в анамнезе отмечались два и более прерываний беременности (искусственные или самопроизвольные, в 7,8 раза, p<0,001).

Таблица 2 – Распределение беременных женщин исследуемых групп по количеству беременностей и родов в анамнезе, абс. число (%)

Показатели	Группа Р1 (n=93)	Группа Р2 (n=104)	Статистическая значимость различий
Беременность по счету: – первая, – вторая, – третья и более	22 (23,7) 28 (30,1) 43 (46,2)	38 (36,5) 36 (34,6) 30 (28,8)	χ^2=6,99, p=0,030
Роды по счету: – первые, – вторые, – третьи и более	38 (40,9) 35 (37,6) 20 (21,5)	52 (50,0) 43 (41,3) 9 (8,7)	χ^2=6,58, p=0,037
Искусственные аборты и самопроизвольные выкидыши: – нет – один – два и более	45 (48,4) 27 (29,0) 21 (22,6)	68 (65,4) 33 (31,7) 3 (2,9)	χ^2=18,22, p<0,001

При анализе соматических заболеваний (таблица 3) в группах исследования не было выявлено статистически значимые различий. Воспалительные болезни женских тазовых органов (неспецифический или кандидозный кольпит) регистрировались статистически значимо чаще в группе Р1 (p=0,018). Из невоспалительных заболеваний тазовых органов чаще диагностировались дисплазия/рак шейки матки и миома матки (p<0,001).

Таблица 3 – Распределение беременных женщин исследуемых групп по наличию соматических и гинекологических заболеваний, абс. число (%)

Показатели	Группа Р1 (n=93)	Группа Р2 (n=104)	Статистическая значимость различий
Заболевания сердечно-сосудистой системы	7 (7,5)	11 (10,6)	χ^2=0,24, p=0,621
Варикозная болезнь, тромбоз в анамнезе	6 (6,5)	5 (4,8)	χ^2=0,04, p=0,849
Сахарный диабет (прегестационный или гестационный)	2 (2,2)	1 (1,0)	χ^2=0,01, p=0,922
Коагулопатии	4 (4,3)	9 (8,7)	χ^2=0,89, p=0,347
Хронические заболевания верхних дыхательных путей	8 (8,6)	16 (15,4)	χ^2=1,52, p=0,217
Заболевания желудочно-кишечного тракта	12 (12,9)	13 (12,5)	χ^2=0,01, p=0,932
Заболевания мочевыделительной системы	8 (8,6)	9 (8,7)	χ^2=0,06, p=0,809
Инфекционные заболевания матери (вирусные гепатиты, вирус иммунодефицита человека)	2 (2,2)	1 (1,0)	χ^2=0,01, p=0,922
Заболевания щитовидной железы	21 (22,6)	17 (16,3)	χ^2=1,23, p=0,268

Продолжение таблицы 3

Показатели	Группа Р1 (n=93)	Группа Р2 (n=104)	Статистическая значимость различий
Заболевания глаз	22 (23,7)	29 (27,9)	χ^2=0,46, p=0,499
Мастопатия	0 (0)	1 (1,0)	χ^2=0,00, p=0,955
Воспалительные заболевания в анамнезе, в том числе: – неспецифический кольпит или кандидозный кольпит – хронический цервицит – хронический аднексит	41 (44,1) 37 (39,8) 3 (3,2) 2 (2,2)	29 (27,9) 22 (21,2) 4 (3,8) 7 (6,7)	χ^2=5,63, p=0,018
Невоспалительные заболевания в анамнезе, в том числе: – дисплазия/рак шейки матки, – эндометриоз, – миома матки, – бесплодие в анамнезе, – ВПР мочеполовой системы	29 (31,2) 7 (7,5) 1 (1,1) 11 (11,8) 3 (3,2) 1 (1,1)	12 (11,5) 1 (1,0) 0 7 (6,7) 6 (5,8) 1 (1,0)	χ^2=11,50, p<0,001 p=0,005

При ПИОВ статистически значимо чаще диагностировалась анемия во время беременности (в 1,7 раза чаще, p=0,049), угроза прерывания беременности (в 1,6 раза чаще, p=0,004), истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) (в 4,0 раза чаще, p<0,001), что отражено в таблице 4. В группе Р1 чаще диагностировались инфекционные осложнения во время беременности, при этом обращает на себя внимание высокий удельный вес острых респираторных инфекций (ОРИ) у беременных с ПИОВ (34,4 % против 13,5 %, p<0,001). При ПИОВ чаще диагностировались фетоплацентарные нарушения (в 6,3 раза, p<0,001) по причине выраженного маловодия и инфицирования плода как следствия ПИОВ.

Таблица 4 – Распределение пациенток исследуемых групп по наличию осложнений беременности, абс. число (%)

Показатели	Группа Р1 (n=93)	Группа Р2 (n=104)	Статистическая значимость различий
Анемия	26 (28,0)	17 (16,3)	χ^2=3,88, p=0,049
Угроза прерывания беременности	50 (53,8)	35 (33,7)	χ^2=8,09, p=0,004
ИЦН, в том числе коррекция: – цервикальный серкляж, – акушерский пессарий	25 (26,9) 8 (8,6) 3 (3,2)	7 (6,7) 2 (1,9) 4 (3,8)	χ^2=13,21, p<0,001
Фетоплацентарные нарушения	45 (48,4)	8 (7,7)	χ^2=39,30, p<0,001
Воспалительные болезни женских тазовых органов во время беременности, в том числе: – неспецифический кольпит, – кандидозный кольпит	46 (49,5) 34 (36,6) 7 (7,5)	35 (33,7) 30 (28,8) 5 (4,8)	χ^2=5,07, p=0,024
Инфекция мочевыводящих путей	4 (4,3)	4 (3,8)	χ^2=0,04, p=0,842
ОРИ	32 (34,4)	14 (13,5)	χ^2=12,04, p<0,001

По результатам оценки анамнестических и клинических показателей беременных женщин групп исследования были выявлены факторы, ассоциированные с ПИОВ, таблица 5.

Таблица 5 – Факторы, ассоциированные с преждевременным излитием околоплодных вод, ОШ (±95 % ДИ)

Показатель	ОШ (95 % ДИ)	χ^2, p
Избыток массы тела до беременности	2,62 (1,19–5,75)	χ^2=6,02, p=0,014
Ожирение до беременности	7,00 (1,97–24,87)	χ^2=9,97, p=0,002
Беременность по счету: третья и более	2,12 (1,18–3,82)	χ^2=6,37, p=0,012
Роды: третьи и более	2,89 (1,24–6,72)	χ^2=6,46, p=0,011
Искусственные аборты и самопроизвольные выкидыши: два и более	9,82 (2,82–34,17)	χ^2=16,01, p<0,001
Неспецифический или кандидозный кольпит в анамнезе	2,46 (1,31–4,61)	χ^2=7,26, p=0,007
Дисплазия/рак шейки матки в анамнезе	8,38 (1,01–69,48)	χ^2=3,88, p=0,049
Анемия во время беременности	1,99 (1,00–3,96)	χ^2=3,88, p=0,049
Воспалительные болезни женских тазовых органов во время беременности	1,93 (1,09–3,43)	χ^2=5,07, p=0,024
ОРИ во время беременности	3,37 (1,66–6,84)	χ^2=12,04, p<0,001
Угроза прерывания беременности	2,29 (1,29–4,08)	χ^2=8,09, p=0,004
ИЦН	5,09 (2,08–12,45)	χ^2=13,21, p<0,001

Из представленных в таблице 5 факторов, ассоциированных с ПИОВ, обращают на себя внимание избыток массы тела (ОШ 2,62 (1,19–5,75)) и ожирение до беременности (ОШ 7,00 (1,97–24,87)), анемия во время беременности (ОШ 1,99 (1,00–3,96)) и ОРИ во время беременности (ОШ 3,37 (1,66–6,84)), не прописанные в группах материнского риска по невынашиванию беременности и инфицированию в клиническом протоколе «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии» (постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 19.02.2018 №17).

Из представленных факторов ожирение до беременности является важным модифицируемым фактором риска ПИОВ. Жировая ткань является эндокринным органом, синтезирующим большое количество биологически активных веществ (адипоцитокинов), оказывающих влияние в том числе и на процессы воспаления и регуляцию иммунного гомеостаза. С увеличение ИМТ увеличивается секреция лептина, обладающего провоспалительными свойствами, и снижается выработка адипонектина, являющегося противовоспалительным адипоцитокином [4].

В настоящее время установлено, что ожирение характеризуется нарушением врожденного и приобретенного иммунитета, центральным и периферическим воспалением, обладающим рядом специфических особенностей: 1) носит метаболический характер, поскольку индуцируется преимущественно нутриентами и поражает метаболические ткани; 2) ассоциировано с умеренной гиперэкспрессией провоспалительных медиаторов, т.е. является латентным, подострым, низкоуровневым;

3) сопровождается модификацией структуры метаболических тканей, благоприятствующей инфильтрации иммунными клетками; 4) является хроническим, не имеет спонтанного разрешения – воспалительные реакции в метаболических тканях и иммунных клетках взаимообразно подкрепляются [5].

Снижение массы тела до беременности является важнейшим фактором элиминации воспаления. По данным систематического обзора (Bianchi V.E. et all., 2018), снижение массы тела при ожирении любыми методами (модификация образа жизни, медикаментозное или хирургическое лечение) снижало продукцию провоспалительных цитокинов [6]. Таким образом, воспаление при ожирении в совокупности с анемией и инфекционными осложнениями во время беременности (воспалительные болезни женских тазовых органов, ОРИ) могут являться важными триггерами ПИОВ, что требует разработки комплекса мероприятий по их профилактике, начиная с этапа прегравидарной подготовки.

Заключение

1. Определены 12 факторов риска преждевременного излития околоплодных вод, из которых избыток массы тела (ОШ 2,62 (1,19–5,75)) и ожирение до беременности (ОШ 7,00 (1,97–24,87)), анемию (ОШ 1,99 (1,00–3,96)) и острые респираторные инфекции во время беременности (ОШ 3,37 (1,66–6,84)) необходимо включить в перечень критериев в группах материнского риска по невынашиванию беременности и инфицированию.

2. Проведение прегравидарной подготовки, направленной на коррекцию массы тела, выявление и лечение хронических очагов инфекций, анемии являются необходимыми этапом в профилактике экстремально ранних преждевременных родов.

Литература

1. Болотских, В.М., Милютина, Ю.П. Преждевременное излитие околоплодных вод: иммунологические и биохимические аспекты проблемы, вопросы диагностики и тактики ведения / В.М. Болотских, Ю.П. Милютина // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – 60(4). – С. 104–116.

2. Рожденные слишком рано: доклад о глобальных действиях в отношении преждевременных родов / Fernando Althabe [et al.] ; науч. ред.: Christopher Howson, Mary Kinney, Joy Lawn. – Geneva : Всемирная организация здравоохранения, cop. 2014. – 112 с. : цв. ил.; 28 см.; ISBN 978-92-4-450343-0

3. Kim, C.J. Acute chorioamnionitis and funisitis: definition, pathologic features, and clinical significance / C.J. Kim [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2015. – 213. – p. 29–52.

4. Frühbeck, G., Catalán, V., Rodríguez, A., Gómez-Ambrosi, J. Adiponectin-leptin ratio: A promising index to estimate adipose tissue dysfunction. Relation with obesity-associated cardiometabolic risk. Adipocyte. 2018;7(1):57–62. doi:10.1080/21623945.2017.1402151.

5. Романцова, Т.И., Сыч, Ю.П. Иммунометаболизм и метавоспаление при ожирении / Т.И. Романцева, Ю.П. Сыч // Ожирение и метаболизм. – 2019;16(4):3–17. – https://doi.org/10.14341/omet12218.

6. Bianchi, V.E. Weight loss is a critical factor to reduce inflammation / V.E. Bianchi // Clin Nutr ESPEN. –2018;28:21–35. – https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2018.08.007.

PRETERM PREMATURE RUPTURE OF MEMBRANES: ANAMNESTIC AND CLINICAL RISK FACTORS

Vasiliev S.[1], Kurlovich I.[1], Vashchilina T.[1], Semenchuk V.[1], Victor S.[1]
Prylutskaya V.[2], Sushkova O.[1], Rusetskaya V.[1], Litvinyuk O.[1], Kunz N.[1], Denisevich T.[1]

[1] State institution «Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child»,
[2] Educational institution «Belarusian State Medical University»,
Minsk, Republic of Belarus

The article presents data from a retrospective analysis of the course of pregnancy and childbirth of 93 pregnant women with preterm premature rupture of membranes at a gestation period of 154–196 days (group 1) and 104 women with a physiological course of pregnancy, delivered at 37/0 weeks or more (group 2, comparison group). 12 risk factors for preterm premature rupture of membranes were identified, of which excess body weight (OR 2.62 (1.19–5.75)) and obesity before pregnancy (OR 7.00 (1.97–24.87)), anemia (OR 1.99 (1.00–3.96)) and acute respiratory infections during pregnancy (OR 3.37 (1.66–6.84)) should be included in the list of criteria in maternal risk groups for miscarriage and infection.

Keywords: pregnancy, preterm premature rupture of membranes, obesity.

Поступила 25.09.2023

УДК 618.146-006-07:578.827.1

СКРИНИНГ-ДИАГНОСТИКА ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА У ПАЦИЕНТОВ С ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИЕЙ

Вербицкая М.С. [1], Савицкая В.М[1]., Акулич Н.С[1], Шостак В.А[1]., Подрезенко Е.Ф[2]., Легостаева И.В. [2]

[1] Учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет»,
[2] УЗ «5-я городская клиническая больница»,
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. В статье проанализированы 70 случаев дисплазии шейки матки в УЗ «5-я городская клиническая больница» за период 2018–2022 г. Установлено, что амбулаторную диагностику на носительство вируса папилломы человека (далее – ВПЧ) проходит только менее одной четвертой части пациентов, также выявлена достаточно низкая степень вакцинопрофилактики ВПЧ-ассоциированной дисплазии шейки матки в исследуемой группе. Наличие хламидиоза и других инфекций, передающихся половым путем, усугубляет течение цервикальной интраэпителиальной неоплазии.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, дисплазия шейки матки, вакцинация против ВПЧ, ИППП.

Введение. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии (CIN) представляют собой атипическую трансформацию плоскоклеточного эпителия без инвазии в строму и являются предикторами рака шейки матки. Персистенция вируса папилломы человека связана с развитием и прогрессированием цервикальной интраэпителиальной неоплазии, наличие которой в большинстве случаев приводит к развитию высокодифференцированного рака шейки матки [1].

HPV-инфекция характеризуется крайне высокой распространенностью среди молодых женщин: по данным исследований, пик заражения в 20 % приходится на женщин в возрасте 20–24 лет, с последующим снижением частоты инфицирования среди женщин старше 30 лет. Результаты современных исследований демонстрируют высокую распространенность дисплазии и рака шейки матки среди пациенток с ВИЧ-инфекцией и СПИДом [2].

В 2020 году в мире зафиксировано 604 127 новых случаев рака шейки матки (РШМ), что составило 3,1 % в структуре общей онкологической, оказалось на 35 000 случаев больше, чем в 2018 году [3].

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. Одним из основных регламентирующих документов является приказ № 1505 от 31.11.2021 г. с инструкцией Министерства здравоохранения Республики Беларусь «О порядке проведения скрининга рака шейки матки», согласно которой популяционный скрининг РШМ следует проводить женщинам в возрасте от 30 до 60 лет путем определения ВПЧ шейки матки (ВПЧ-тест) с помощью ПЦР 1 раз в 5 лет. ВПЧ-тестирование проводится женщинам, которым в текущем году на момент тестирования исполнилось 30, 35, 40, 45, 50, 55 и 60 лет. В следующем году для проведения ВПЧ-тестирования приглашаются женщины, которым в год тестирования исполнилось 30, 35, 40, 45, 50, 55 и 60 лет. При положительном ВПЧ-тесте женщине проводится кольпоскопия с прицельной биопсией шейки матки [4]. Доступность тестирования на вирус папилломы человека делает скрининг на рак шейки матки, который занимает 4 место в структуре онкологических заболеваний среди женщин трудоспособного возраста в Республике Беларусь, более эффективным.

Следует отметить, что в последние годы в мире отмечается рост заболеваемости РШМ у женщин молодого возраста. За последние 50 лет у женщин в возрасте 25–29 лет произошло увеличение заболеваемости РШМ в 5,1 раз. 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 % [4].

По прогностическим оценкам экспертов, к 2030 г. (с учетом роста населения и увеличения ожидаемой продолжительности предстоящей жизни) в развивающихся странах рост показателей заболеваемости и распространенности РШМ составит 40 %, а в развитых странах – 11 %. Если сегодня не проводить своевременные мероприятия по профилактике и лечению РШМ, то после 2050 г. ежегодно в мире РШМ будет заболевать 1 млн. женщин [5].

Основным методом профилактики ВПЧ является вакцинация, которая эффективна в профилактике заболеваний шейки матки, включая интраэпителиальную неоплазию (CIN II или III) и аденокарциному in situ. В настоящее время в мире разработаны и внедрены 3 вакцины от ВПЧ: четырех-валентная вакцина от ВПЧ типов 6, 11, 16 и 18,

девяти-валентная вакцина от ВПЧ типов 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 и бивалентная вакцина от ВПЧ 16 и 18-го типов, обеспечивающая защиту для женщин и мужчин от инфицирования и развития в последующем ВПЧ-ассоциированных заболеваний. После иммунизации 9-, 4- и 2-валентной вакцинами сообщалось о сероконверсии у 93–100 % женщин и 99–100 % мужчин [6].

Это продемонстрировано в крупных рандомизированных исследованиях 4-, 9- и 2-валентных вакцин и подтверждено популяционными данными из регионов, сообщающих о снижении частоты заболеваний шейки матки после внедрения вакцинации. Кроме того, показано, что 4- и 9-валентные вакцины против ВПЧ дополнительно снижают частоту развития интраэпителиальной неоплазии влагалища (VaIN – vaginal intraepithelial neoplasia) и вульвы (VIN – vulvar intraepithelial neoplasia). Эффективность вакцинации наиболее высока у тех, у кого ранее не было ВПЧ-инфекции [6, 7].

В России и в Беларуси в настоящее время доступны и четырехвалентная «Гардасил», и двухвалентная «Церварикс» профилактические вакцины от ВПЧ и ассоциированных с ним заболеваний. Вакцинация против ВПЧ во время беременности не рекомендована из-за отсутствия достаточной информации о ее безопасности.

По состоянию на февраль 2019 г., 91 страна включила ВПЧ-вакцину в свои национальные программы иммунизации (WHO. Vaccine in National Immunization Programme Update February 2019 Available at: https: //www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/VaccineIntroStatus.pptx). При этом серьезных нежелательных эффектов, связанных с применением вакцинации, не зарегистрировано ни в одной стране [7].

В соответствии с рекомендациями Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), рекомендована плановая вакцинация против ВПЧ для женщин (класс 1A) и мужчин (класс 1B) в следующих возрастных диапазонах: – всем в возрасте от 9 до 12 лет; – для подростков и взрослых в возрасте от 13 до 26 лет, которые ранее не вакцинированы или которые еще не завершили серию вакцин.

Согласно рекомендациям ACIP, в возрасте до 13 лет достаточно провести двукратную вакцинацию с интервалом в 6 мес (степень 2C). Для пациенток старше 13 лет проводится трехкратное введение вакцины. Пациенты с ослабленным иммунитетом также должны получить серию из 3 доз. Рекомендовано использовать 9-валентную вакцину против ВПЧ (степень 1B) [8].

По данным Ю.Э. Доброхотовой и Е.И. Боровковой (2021), многоцентровые двойные слепые плацебо-контролируемые исследования продемонстрировали эффективность 4-, 9- и 2-валентной вакцин против ВПЧ в отношении предотвращения инцидентной и персистирующей ВПЧ-инфекции и развития CIN. Также показали высокую эффективность против вагинальной и вульварной неоплазии 4- и 9-валентные вакцины против ВПЧ. Они продемонстрировали эффективность против генитальных бородавок, связанных с ВПЧ 6 и ВПЧ 11, а также снижение анальной интраэпителиальной неоплазии, оральной и анальной инфекции ВПЧ у женщин. Данные как регистрационных испытаний, так и систем наблюдения за безопасностью после выдачи лицензии показывают, что вакцина безопасна и хорошо переносится, за исключением легких реакций в месте инъекции. Поствакцинальные синкопальные явления не являются специфичными для вакцины против ВПЧ [8].

Однако необходимо помнить, что иммунизация против ВПЧ неэффективна для устранения уже имеющейся инфекции ВПЧ, генитальных бородавок или аногенитальной интраэпителиальной неоплазии. Статус вакцинации против ВПЧ не влияет на рекомендации по скринингу рака шейки матки. [8].

Цель работы: проанализировать частоту ВПЧ диагностики, процент вакцинированных пациентов против вируса папилломы человека среди женщин с установленным диагнозом дисплазии шейки матки различной степени выраженности.

Задачи:

1. Изучить структуру степени тяжести цервикальной интраэпителиальной неоплазии шейки матки;
2. Проанализировать раннее выявление заболевания и частоту совпадений диагноза по степени тяжести дисплазии шейки матки, установленной в женской консультации и в стационаре;
3. Оценить степень проведения амбулаторного обследования пациентов с дисплазией шейки матки на ВПЧ;
4. Проанализировать степень проявления цервикальной интраэпителиальной неоплазией у женщин, вакцинированных против ВПЧ;
5. Оценить влияние ко-инфекции на течение и степень выраженности цервикальной интраэпителиальной неоплазии.

Материалы и методы. Проводилось ретроспективное исследование 70 медицинских карт стационарных пациентов, прошедших лечение в УЗ «5-я городская клиническая больница» г. Минска в период 2018–2022 г., у которых был установлен диагноз цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) шейки матки. Изучалась частота проведения скрининг исследований ВПЧ амбулаторно, оценивались результаты.

Изучалась степень иммунизации вакцинами «Гардасил» и «Церварикс». Статистическая обработка данных проводилась при помощи пакетов программ «MicrosoftExcel».

Результаты и их обсуждение. Средний возраст в исследуемой группе составил 42,4±14,9 года (минимальный 23, максимальный 80). Женщины в возрасте 23–49 лет занимают 75 % исследуемой группы.

В исследуемой группе количество пациентов с CIN 1 – 11 (15,7 % от общего числа пациентов), с CIN 2 – 38 (54,3 %), CIN 3 – 21 (30 %). Количество пациентов, обследованных на ВПЧ, – 17 (21,4 %), среди них носители вируса папилломы человека – 15 (88,2 %), у остальных – 2 (11,8 %) – не было никаких данных о наличии или отсутствии вируса папилломы человека. Количество пациентов с диагностированным вирусом папилломы человека с установленным диагнозом CIN 1 – 3 (27,3 %), с CIN 2 – 3 (7,9 %), с CIN 3 – 9 (42,9 %). Было установлено, что диагностика вируса папилломы человека у пациентов с дисплазией шейки матки статистически значима ($p<0.01$).

Таблица 1 – Процентное соотношение степеней тяжести дисплазии шейки матки

Степень тяжести цервикальной интраэпителиальной неоплазии	Процентное соотношение
CIN 1	15.7 %
CIN 2	54.3 %
CIN 3	30 %

С точки зрения современной медицины, ВПЧ инфекцией можно управлять – вакцины против вируса папилломы человека (ВПЧ) являются одними из наиболее эффективных вакцин. Доступные в настоящее время профилактические вакцины против ВПЧ основаны на вирусоподобных частицах, которые самопроизвольно собираются из основного капсидного белка L1. Все вакцины нацелены в первую очередь на ВПЧ-16 и ВПЧ-18, типы, вызывающие большинство видов рака, связанных с ВПЧ. Количество женщин, имеющих в анамнезе иммунизацию против вируса папилломы человека – 3 (4,3 %). Результат ВПЧ диагностики пациенток исследуемой группы, имеющих в анамнезе вакцинацию против ВПЧ: у 2 женщин с CIN 1 наличие или отсутствие вируса не установлено, у 1 женщины тестирование на ВПЧ положительный результат (ВПЧ 58), CIN 1.

Таблица 2 – Количество пациентов, подвергшихся ВПЧ диагностике

Результаты тестирования на ВПЧ	CIN 1 (количество пациентов)	CIN 2 (количество пациентов)	CIN 3 (количество пациентов)	Всего (n)
Прошли тестирование на ВПЧ	5	3	9	17
Не прошли тестирование на ВПЧ	6	35	12	53
Всего	11	38	21	70

Также у 5 женщин выявлена хламидийная инфекция. У 2 установлено наличие коинфекции – ВПЧ+хламидиоз. У 3 женщин с цервикальной интраэпителиальной неоплазией и выявленным хламидиозом, не проводилось исследование на инфицирование ВПЧ. Тем не менее, полученные данные позволяют утверждать, что хламидиоз способствует реализации потенциала вируса папиломы человека в развитии цервикальной интраэпителиальной неоплазии.

Таблица 3 – Влияние хламидиоза на степень тяжести дисплазии шейки матки

Выявленная инфекция	CIN 1 (n)	CIN 2 (n)	CIN 3 (n)	Всего
Хламидиоз	0	0	3	3
Хламидиоз+ ВПЧ-позитивный	0	0	2	2
Отсутствие ко-инфекций	11	38	16	65
Всего	11	38	21	70

Заключение

1. Женщины фертильного возраста с цервикальной интраэпителиальной неоплазией в исследуемых группах составили 75 %.

2. Среди пациентов с цервикальной интраэпителиальной неоплазией чаще выявляются дисплазии умеренной (54,3 %) и тяжелой степени (30 %).

3. Обследование на носительство ВПЧ амбулаторно проходит только одна из четырех женщин с дисплазией шейки матки (24,3 %), при этом выявлена прямая

статистически значимая связь между ВПЧ диагностикой и степенью тяжести дисплазии шейки матки (уровень значимости $p<0.05$).

4. Профилактика ВПЧ вакцинами Гардасил-4 и Церварикс среди пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией в исследуемых группах составила 4,3 %, причем у всех вакцинированных женщин выявлена легкая степень заболевания, что говорит о необходимости проведения санитарно-просветительской работы и дальнейшей вакцинации населения.

5. Наличие хламидиоза и других инфекций, передающихся половым путем (ИППП), усугубляет течение цервикальной интраэпителиальной неоплазии.

Литература

1. Серов, В.Н. и др. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / В.Н. Серов. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2016.
2. Леваков, С.А. Этиология и патогенез цервикальных интраэпителиальных неоплазий (обзор зарубежной литературы) / С.А. Леваков, Н.А. Шешукова, Л.С. Дабагян // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016;16(2):42-45.
3. Siegel, R.L., Miller, K.D., Jemal, A. Cancer statistics, 2020 CA Cancer J Clin 70:7–3.
4. Литвинова, Т.М. Популяционный скрининг рака шейки матки: учебно-методическое пособие / Т.М. Литвинова [и др.]. – Минск: БГМУ, 2022 – 43 с.
5. Benard, V.B. Population-based incidence rates of cervical intraepithelial neoplasia in the human papillomavirus vaccine era / V.B. Benard [et al.] // JAMA oncology. – 2017. – Т. 3. – №. 6. – С. 833–837., Jun. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.3609.
6. Rosenberg, T., Philipsen, B.B., Mehlum, C.S. Therapeutic Use of the Human Papillomavirus Vaccine on Recurrent Respiratory Papillomatosis / T. Rosenberg [et al.] // A Systematic Review and Meta-Analysis. J Infect Dis. – 2019; 219: 1016.
7. Прилепская, В.Н. Вакцинация как эффективный метод профилактики заболеваний шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека (обзор литературы) / В.Н. Прилепская, К.И. Гусаков, Н.М. Назарова // Гинекология. – 2019; 21 (2): 23–27.
8. Доброхотова, Ю.Э. Вакцинация от вируса папилломы человека: доказательная база эффективности и безопасности / Ю. Доброхотова, Е. Боровкова // Гинекология. – 2021; 23 (2): 125–130.

SCREENING DIAGNOSIS OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS IN PATIENTS WITH CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA

Verbitskaja M.S.[1], Savitskaya V.M.[1], Akulich N.S.[1], Shostak A.V.[2], Podrezenko E.F.[2], Legostaeva I.V.[2]

[1] Educational institution «Belarusian State Medical University»,
[2] Maternity hospital UZ «5th GKB»,
Minsk, Republic of Belarus

The article analyzed 70 cases of cervical dysplasia in the 5th city clinical hospital in the period 2018–2022. It was found that only less than one-fourth of patients undergo outpatient diagnostics for the carriage of human papillomavirus, and a sufficiently low degree of vaccination of HPV-associated cervical dysplasia in the study group was revealed. The presence of chlamydia and other sexually transmitted infections exacerbates the course of cervical intraepithelial neoplasia.

Keywords: Human Papilloma Virus, cervical dysplasia, HPV vaccination, STDs.

Поступила 13.10.2023

УДК 618.39:575.174.015.3

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА MTHFR, СВЯЗЬ С УРОВНЕМ ГОМОЦИСТЕИНА, ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ У ЖЕНЩИН С НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ

Ганчар Е.П.[1], Гутикова Л.В.[1], Кажина М.В.[1,2], Матвеенко А.И.[3]

[1] Учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет»,
[2] Общество с ограниченной ответственностью «Клиника женского здоровья», г. Гродно, Беларусь
[3] Учреждение здравоохранения «Слонимская центральная районная больница», г. Слоним, Беларусь

Резюме. Проведен анализ полиморфизмов гена фолатного цикла – метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) у 132 пациентов с невынашиванием беременности в анамнезе. Комбинация 2 неблагополучных полиморфизмов (MTHFR-T677T, MTHFR-C1298C) обнаружено у 1 пациента (0,75 %). Установлено, что генотипы MTHFR-T677T, MTHFR-C1298C ассоциированы с пониженным уровнем фолиевой кислоты и повышенным уровнем гомоцистеина, генотипы MTHFR-C677T, MTHFR-A1298C ассоциированы с повышенным уровнем гомоцистеина. Представленные данные дают возможность на основании генетических особенностей организма женщины персонализировать микронутриентную поддержку на пре- и гравидарном этапе.

Ключевые слова: фолиевая кислота, метилентетрагидрофолатредуктаза, гомоцистеин.

Введение. Невынашивание беременности является одной из важнейших нерешенных проблем современного акушерства и гинекологии. В условиях сохраняющейся напряженной демографической ситуации проблема невынашивания беременности приобретает особую медицинскую и социальную значимость, обусловленную не только широкой распространенностью данной патологии, но и крайне негативным влиянием на показатели материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [1].

Современная медицинская наука развивается с огромной скоростью, появляются новые знания, подходы и новые их определения. Всё большее распространение получает абсолютно новая модель здравоохранения – так называемая 4П-медицина, медицина будущего. Свое название она получила от четырех основополагающих принципов: персонализации, предикции, превентивности, партисипативности. Под персонализацией понимают индивидуальный подход к пациенту, к выбору лекарственных средств, диагностике, лечению и профилактике различных заболеваний. Хотя известно, что все люди имеют одинаковые гены, каждый человек отличается от другого. Это генетическое разнообразие объясняется генетическими полиморфизмами. Наиболее известными и хорошо изученными из них являются SNPs (single nucleotidepolymorphisms) – однонуклеотидные замены в дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК), которые приводят к различным вариациям последовательности (аллелям) в данной популяции. Такие вариации в кодирующих частях генов часто

приводят к изменению структуры белков, функциональной активности ферментов и, как следствие, к важным клиническим показателям. Современные молекулярные методы позволяют в короткие сроки генотипировать полиморфизмы и составлять генетический портрет индивидуума [8]. Предикция – это выявление предрасположенностей на основе такого генетического паспорта и создание прогноза здоровья. Превентивность – следующий этап после определения факторов риска. Его суть состоит либо в полном предотвращении, либо в снижение риска развития заболевания. Составленные на основе генетического анализа прогнозы позволяют разработать комплекс профилактических мер, а персонализированный подход позволяет сделать его наиболее эффективным. Партисипативности, или вовлеченности пациента в процесс лечения. Именно благодаря партнерству между врачом и пациентом становится возможным реализация всей концепции [2].

Несмотря на длительную историю изучения метаболизма фолатов и его большое практическое значение, до сих пор остается много неизвестных вопросов. В то же время участие фолатного обмена во многих важнейших биохимических процессах in vivo обусловило неослабевающий интерес к этой теме. Фолат участвует в обмене аминокислот, влияет на синтез белка, обеспечивает синтез пуриновых и пиримидиновых оснований, являющихся ключевыми для образования ДНК и РНК [3]. А также предоставляет метильные группы для многих метилтрансфераз, присутствующих в клетках. Метилтрансферазы метилируют самые разнообразные субстраты, включая гормоны, липиды и белки. Поэтому снижение фолатного статуса носит системный характер и является причиной широкого спектра заболеваний. Результаты этих исследований привели к тому, что рекомендации дополнительного приема фолиевой кислоты в периконцепционном и пренатальном периодах стали общепринятыми во многих странах, а в ряде стран – и к обязательному обогащению фолиевой кислоты в некоторых пищевых продуктах [4].

Полиморфизмы гена фолатного цикла – метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) вызывают дефицит этого фермента, что приводит к активации многих клеточных генов, в том числе онкогенов. Кроме того, происходит избыточное накопление гомоцистеина – промежуточного продукта синтеза метионина. Известны два варианта полиморфизма гена MTHFR: вариант T (MTHFR C677T) связан с нуклеотидной заменой цитозина (C) на тимин (T) и ассоциирован с сердечно-сосудистыми заболеваниями, дисгенезисом плода, аденомами толстой кишки, раком молочной железы и яичников. Неблагоприятные эффекты полиморфизма T в значительной степени зависят от внешних факторов (низкое содержание фолатов в пище, курение, употребление алкоголя). Вариант C полиморфизма гена MTHFR (MTHFRA1298C) связан с точечной заменой нуклеотида аденина (A) на цитозин (C). У гомозигот и гетерозигот по данному полиморфизму активность метилентетрагидрофолатредуктазы несколько снижена. Это снижение обычно не сопровождается изменением уровня гомоцистеина в плазме крови, но увеличивает потребность в фолиевой кислоте [5].

Актуальность проблемы фолатов заключается еще и в том, что имеются противоречивые данные о связи фолиевой кислоты с аутизмом у детей, что делает проблему более тонкой и требующей дальнейших научных исследований [6, 7].

Таким образом, изучение полиморфизмов в генах фолатного цикла у пациентов с невынашиванием беременности позволит врачу персонализировать назначение

микронутриентов на пре- и гравидарном этапе, избежать полипрагмазии, мотивировать и усилить приверженность пациента к терапии.

Цель исследования: изучить особенности распределения полиморфизмов C677T, A1298C гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) у пациентов с невынашиванием беременности, определить взаимосвязь полиморфизмов гена с уровнем фолиевой кислоты и гомоцистеина.

Материалы и методы. Изучено состояния здоровья женщин с одним и более эпизодом невынашивания беременности, наблюдавшихся в поликлинике УЗ «Гродненский клинический перинатальный центр» и в медицинском центре «Клиника женского здоровья».

Проанализированы результаты ПЦР на определение полиморфизма гена фолатного цикла – метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) у 132 пациентов с невынашиванием беременности в анамнезе. Уровень фолиевой кислоты, гомоцистеина определяли методом хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах, Architect i2000 (Abbott).

Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от исследуемого полиморфизма: MTHFR-C677T, MTHFR-A1298C. В каждой группе выделены 3 подгруппы в соответствии с генотипом: 1-я подгруппа – женщины с нормальным генотипом, не имеющие носительство редкой аллели MTHFR-C677C, MTHFR-A1298A, 2 подгруппа – с гетерозиготным носительством редкой аллели: MTHFR-C677T, MTHFR-A1298C, 3-я подгруппа – с гомозиготным вариантом редкой аллели MTHFR-T677T, MTHFR-C1298C.

Анализ полученных данных проведен с использованием статистических и аналитических методов. Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием пакета программ Statistica 10.0 (SN – AXAR207F394425FA-Q). В случае распределения признака, отличного от нормального, результаты представляли как Me (25 %; 75 %), где Me – медиана, а (25 %, 75 %) – 25-й и 75 %-й процентили. При сравнении трех независимых групп по количественному признаку, не подчиняющемуся нормальному распределению, использовали критерий Краскела-Уоллиса. Различия считались статистически значимыми при значении $p<0,05$. Качественные признаки представлены в виде абсолютных и относительных (P±mp) величин, где – относительная величина, mp – средняя ошибка относительной величины.

Результаты и их обсуждение. Средний возраст обследуемых пациентов составил 32 [29,5–35] года. При оценке антропометрических показателей нами выявлено, что индекс массы тела у женщин составил 24,39 [21,38 – 28,06] кг/м^2. Анализ социального статуса показал, что 76 (57,6 %) пациентов с привычным невынашиванием имели высшее образование, 56 (42,4 %) – среднее специальное, 124 (93,9 %) – состояли в зарегистрированном браке. Клинико-анамнестические данные пациентов отражены в таблице 1.

Таблица 1 – Клинико-анамнестическая характеристика пациентов

Параметр	Абс.	Р ±мр
Менструальная функция		
Менарехе до 14 лет	76	57,58±4,3
Менарехе в 14 лет и старше	56	42,42±4,3
Продолжительность менструации >9 дней	18	13,64±2,99
Продолжительность менструального цикла 39 дней и более	21	15,91±3,18
Нерегулярный менструальный цикл	24	18,18±3,36
Исходы предыдущих беременностей		
Роды преждевременные	8	6,06±2,08
Роды срочные	25	18,94±3,41
Антенатальная гибель плода	4	3,03±1,49
Артифициальный аборт	6	4,55±1,81
Самопроизвольный аборт до 12 нед. / расчет на одну женщину	238 / 1,8	
Самопроизвольный аборт после 12 нед. / расчет на одну женщину	50 / 0,4	
Гинекологический анамнез		
Воспалительные заболевания органов малого таза	38	28,79±3,94
Кисты яичников (функциональные)	18	13,64±2,99
Дисменорея	26	19,7±3,46
Инфекции, передаваемые половым путем	42	31,82±4,05
Миома матки	8	6,06±2,08
Соматические заболевания в анамнезе		
Отсутствуют	24	18,18±3,36
Ожирение	17	12,88±2,92
Болезни органов дыхания	15	11,36±2,76
Болезни органов зрения	32	24,24±3,73
Болезни мочевыделительной системы	15	11,36±2,76
Болезни сердечно-сосудистой системы	35	26,52±3,84
Болезни органов пищеварения	14	10,61±2,68
Болезни эндокринной системы	22	16,67±3,24

Уровень фолиевой кислоты в обследуемой группе составил 6,79 [5,68–8,94] нг/мл, гомоцистеина – 8,78 [7,27–10,685] мкмоль/л. Гипергомоцистеинемия выявлена у 5 (3,8 %) женщин с невышаниванием беременности.

Частота полиморфизмов генов фолатного цикла, уровень фолиевой кислоты, гомоцистеина в плазме крови представлен в таблице 2.

Таблица 2 – Полиморфизма гена MTHFR (MTHFR-C677T, MTHFR-A1298C), уровень фолиевой кислоты, гомоцистеина в плазме крови

Генотип	MTHFR-C677T			MTHFR-A1298C		
	C/C (1)	C/T (2)	T/T (3)	A/A (1)	A/C (2)	C/C (3)
Количество пациентов	68 (51,52 %)	54 (40,9 %)	10 (7,58 %)	69 (52,27 %)	52 (39,4 %)	11 (8,33 %)
Фолиевая кислоты, нг/мл,	7,66 [6,05–9,45]	6,78 [5,68–8,9]	5,0 [4,56–6,02]	7,05 [6,02–8,97]	6,78 [5,69–9,21]	5,6 [5,2–6,65]
Различия между группами, р		$P_{1–2}$=0,234	$P_{1–3}$=0,013 * $P_{2–3}$=0,044 *		$P_{1–2}$=0,751	$P_{1–3}$=0,023 * $P_{2–3}$=0,021*
Гомоцистеин, мкмоль/л	7,84 [6,78–9,14]	9,83 [8,25–10,7]	14,73 [13,89–15,06]	7,89 [6,78–9,84]	9,275 [7,85–10,62]	12,7 [11,23–15,06].
Различия между группами, р		$P_{1–2}$=0,001 *	$P_{1–3}$=0,001 * $P_{2–3}$=0,001 *		$P_{1–2}$=0,021 *	$P_{1–3}$=0,006 * $P_{2–3}$=0,005 *

Примечание:
* – статистически значимые различия;
$P_{1–2}$ – статистическая значимость отличий показателей между подгруппой с нормальным генотипом и генотипом с гетерозиготным вариантом носительства;
$P_{1–3}$ – статистическая значимость отличий показателей между подгруппой с нормальным генотипом и генотипом с гомозиготным вариантом носительства;
$P_{2–3}$ – статистическая значимость отличий показателей между подгруппой с гетерозиготным и гомозиготным вариантом носительства редкой аллели.

Полученные нами данные подтверждают высокую частоту носительства полиморфизма гена MTHFR у пациентов с невынашиванием беременности: MTHFR-C677T – 40,9 %, MTHFR-T677T – 7,58 %, MTHFR-A1298C – 39,4 %, MTHFR-C1298C – 8,33 %, что подчеркивает значимость проблемы этих исследований [20–22]. Комбинация 2 неблагополучных полиморфизмов (MTHFR-T677T, MTHFR-C1298C) была обнаружена у 1 пациента (0,75 %). Гипергомоцистенемия (уровень гомоцистеина выше 15 мкмоль/л) диагностирован у 5 (3,8 %) обследованных женщин.

У женщин с генотипом MTHFR-C677T выявлен статистически значимо более высокий уровень гомоцистеина – 9,83 [8,25–10,7] мкмоль/л (р=0,001) по сравнению с генотипом MTHFR-C677C. У пациентов с генотипом MTHFR-T677T выявлен более низкий показатель уровня фолиевой кислоты – 5,0 [4,56–6,02] нг/мл, и более высокий уровень гомоцистеина – 14,73 [13,89–15,06] мкмоль/л по сравнению с генотипом MTHFR-C677C ($p_{1–3}$=0,001).

У женщин с генотипом MTHFR-A1298C отмечается более высокий уровень гомоцистеина – 9,275 [7,85–10,62] мкмоль/л по сравнению с генотипом MTHFR-A1298A ($p_{1–2}$=0,021). У пациентов с генотипом MTHFR-C1298C выявлен более низкий показатель уровня фолиевой кислоты – 5,6 [5,2–6,65] нг/мл, и более высокий уровень гомоцистеина – 12,7 [11,23–15,06] мкмоль/л по сравнению с генотипом MTHFR-A1298C ($P_{1–3}$=0,006), MTHFR- A1298A ($p_{2–3}$=0,005).

Известно, что одной из причин привычного невынашивания являются нарушение в системе гемостаза, в том числе обусловленные состоянием приобретенной или наследственной гипергомоцистеинемии. Кроме того, повышение уровня гомоцистеина ассоциировано с рядом других акушерских осложнений – преэкламспией, задержкой роста плода, плацентарными нарушениями [8].

Лечение гипергомоцистинемии заключается в применении витаминных комплексов, содержащих фолиевую кислоту (до 4–6 мг в сутки) и витамины B_6 и B_{12}. Несостоятельность приема фолиевой кислоты в чистом виде при лечении гипергомоцистеинемии обусловлена неспособностью женского организма адекватно восполнять запасы фолиевой кислоты из-за особенностей ферментных систем организма. Основным биологическим эффектом фолиевой кислоты является превращение 5-метилтетрагидрофолата (5-MTHF) в его биологически активную форму под действием фермента MTHFR. У гетерозигот и гомозигот неактивность фермента препятствует превращению фолиевой кислоты в активную форму 5-MTHF и стандартные рекомендации по потреблению фолиевой кислоты не обеспечивают оптимального количества фолиевой кислоты для беременных женщин, что приводит к повышению концентрации гомоцистеина [9]. Важным фактом является и то, что у здоровых беременных в норме концентрация гомоцистеина в крови значительно ниже, чем у небеременных, и составляет 3–5 мкмоль/л. Во время нормальной беременности физиологически уровень гомоцистеина снижается (более чем на 50 %), это происходит между I и II триместром, в дальнейшем концентрация гомоцистеина остается неизменной в течение всей беременности [10]. Этот факт необходимо учитывать при ведении пациентов с полиморфизмом генов фолатного цикла.

Таким образом, с позиции персонализированной медицины, мы считаем, что пациентам с невынашиванием беременности необходимо проводить скрининговое обследование на определение уровня гомоцистеина в крови, исследовать полиморфизмы генов ферментов фолатного цикла в период подготовки к беременности. Наличие полиморфизма генов ферментов фолатного цикла представляет самостоятельную группу причин, затрудняющую достижения целевых показателей фолатов, и тем самым предрасполагает к развитию акушерской патологии.

Заключение

1. У пациентов с невынашиванием беременности частота полиморфизмов гена MTHFR составила: MTHFR-C677T – 40,9 %, MTHFR-T677T – 7,58 %, MTHFR-A1298C – 39,4 %, MTHFR-C1298C – 8,33 %,

2. Гипергомоцистеинемия выявлена у 3,8 % женщин с невынашиванием беременности.

3. Установлено, что генотипы MTHFR-T677T, MTHFR-C1298C ассоциированы с пониженным уровнем фолиевой кислоты и повышенным уровнем гомоцистеина, генотипы MTHFR-C677T, MTHFR-A1298C ассоциированы с повышенным уровнем гомоцистеина.

4. Определение полиморфизма гена MTHFR позволит персонализировать назначение фолатов на пре- и гравидарном этапе с цель улучшения материнских и перинатальных исходов.

Литература

1. Клинико-анамнестические и микробиологические предикторы невынашивания беременности / А. А. Синякова, Е. В. Шипицына, О. В. Будиловская [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2019. – Т. 68, № 2. – С. 59–70. – doi.org/10.17816/JOWD68259-70.

2. Щербо, С.Н. Медицина 5П: молекулярно-диагностические технологии мобильного здравоохранения / С.Н. Щербо, Д.С. Щербо, М.Ю. Крапин // Медицинский алфавит. – 2017; – №4 (28). – С.5–11.

3. House, S.H. Folates, folic acid and preconception care – a review / S.H. House, J.A. Nichols, S. Rae // JRSM Open. – 2021. – №12 (5). – P. 1–7. – doi.org/ 10.1177/2054270420980875.

4. Ших, Е.В. Полиморфизмы генов ферментов фолатного цикла: распространенность, взаимосвязь с уровнем гомоцистеина, фолиевой кислоты и витамина B12 плазмы крови / Е.В. Ших, А.В. Путянцева // Акушерство и гинекология. – 2022. – №3. – С.104–111. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.3.104-111

5. Rossignol, D.A. Cerebral Folate Deficiency, Folate Receptor Alpha Autoantibodies and Leucovorin (Folinic Acid) Treatment in Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis / D.A. Rossignol, R.E. Frye // J Pers Med. – 2021. – №11 (11). – P. 1141. – doi: 10.3390/jpm11111141.

6. Folic Acid and Autism: A Systematic Review of the Current State of Knowledge / B. Hoxha, M. Hoxha, E. Domi et al. // Cells. – 2021. – №10 (8). – P.1976. – doi: 10.3390/cells10081976.

7. The levels of vitamin B12, folate and homocysteine in mothers and their babies with neural tube defects / E. Peker, N. Demir, O. Tuncer et al. // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2016 – №29 (18). – P. 2944–2948. – doi.org/10.3109/14767058.2015.1109620.

8. Нароган, М.В. Значение фолатов для здоровья и развития ребенка / М.В. Нароган, В.В. Лазарева, И.И. Рюмина, И.А. Ведихина // Акушерство и гинекология. – 2019. – №8. – С.46–52. – https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.8.46-52.

9. Hiraoka, M. Genetic polymorphisms and folate status / M. Hiraoka, Y. Kagawa // Congenit Anom (Kyoto). – 2017. – №57 (5). – P. 142–149. – https://dx.doi.org/10.1111/cga.12232.

10. Эндотелиальная дисфункция: гомоцистеин и оксид азота у беременных групп высокого риска. Современные подходы к терапии. Роль фолиевой кислоты / Э.М. Джобава, Л.А. Аминтаева, Д.Н. Алиева и др. // Проблемы репродукции. – 2010. – №6. – С. 98–103.

MTHFR GENE POLYMORPHISM, RELATIONSHIP WITH HOMOCYSTEINE AND FOLIC ACID LEVEL IN WOMEN WITH MISTARRIED PREGNANCY

Ganchar E.P.[1], Gutikova L.V.[1], Kazhina M.V.[1,2], Matveenko A.I.[3]

[1] Grodno State Medical University,
[2] Women's Health Clinic,
Grodno, Republic of Belarus
[3] Slonim Central District Hospital,
Slonim, Republic of Belarus

An analysis of polymorphisms of the folate cycle gene, methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR), was carried out in 132 patients with a history of miscarriage. A combination of 2 unfavorable polymorphisms (MTHFR-T677T, MTHFR-C1298C) was found in 1 patient (0.75%). It was found that the MTHFR-T677T, MTHFR-C1298C genotypes are associated with decreased levels of folic acid and increased homocysteine levels, and the MTHFR-C677T, MTHFR-A1298C genotypes are associated with increased homocysteine levels. The presented data make it possible, based on the genetic characteristics of a woman's body, to personalize micronutrient support at the pre- and gravity stages.

Keywords: folic acid, homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase.

Поступила 11.10.2023

УДК 618.3-06:577.112.3]-07

АНАЛИЗ МЕТАБОЛОМНОГО ПРОФИЛЯ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Ганчар Е.П.

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

Резюме. Обследовано 24 беременных женщин с преэклампсией и 21 женщина с физиологическим течением беременности. В плазме крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии определяли метаболомный профиль аминокислотного обмена. Установлено, что у пациентов с преэклампсией наблюдается увеличение концентрации гомоцистеина, цистеиновой кислоты, аспартата, глутамата, серина, глицина, фосфоэтаноламина, карнозина, аланина, асимметричного диметиларгинина, тирозина, снижение концентрации α-аминомасляной кислоты, метионина, триптофана. Высказано предположение, что изучение особенностей метаболомного профиля аминокислотного обмена у беременных с преэклампсией позволит выявить прогностические биомаркеры с цель назначения своевременной превентивной терапии.

Цель работы: анализ метаболомного профиля аминокислотного обмена у женщин с преэклампсией (ПЭ).

Материалы и методы. Проведено проспективное исследование методом случай-контроль. Основная группа – 24 беременных женщин с ПЭ, группа контроля – 21 женщина без ПЭ.

Результаты. У пациентов с ПЭ выявлено статистически значимое повышение концентрации гомоцистеина (p=0,004), цистеиновой кислоты (p=0,017), аспартата (p=0,001), глутамата (p=0,000), серина (p=0,004), глицина (p=0,000), фосфоэтаноламина (p=0,000), карнозина (p=0,001), аланина (p=0,019), асимметричного диметиларгинина (p=0,000), тирозина (p=0,003), фенилаланина (p=0,001), лизина (p=0,048), орнитина (p=0,000) по сравнению с пациентами контрольной группы. В плазме венозной крови у пациентов с ПЭ статистически значимо ниже концентрация α-аминомасляной кислоты (p=0,016), метионина (p=0,012), триптофана (p= 0,006).

Выводы. Изучение особенностей метаболомного профиля свободных аминокислот у беременных с ПЭ позволит выявить прогностические биомаркеры с цель назначения своевременной профилактической терапии.

Ключевые слова: преэклампсия, метаболомный профиль, аминокислоты.

Введение. Преэклампсия (ПЭ) – специфичный для беременности синдром, возникающий после 20-й недели беременности, который проявляется артериальной гипертензией в сочетании с протеинурией, нередко отеками и полиорганной недостаточностью. На сегодняшний день известно, что ПЭ, которая развивается у 5–8 % беременных по всему миру, оказывает негативное воздействие на здоровье матери и ребенка [1]. Более 75 % всех материнских потерь определяются четырьмя причинами: ПЭ, экстрагенитальными заболеваниями, кровотечениями и септическими осложнениями, причем нередко последние две обусловлены именно тяжелым течением ПЭ. Следует отметить, что вместе с акушерскими кровотечениями

и инфекционными осложнениями ПЭ составляет так называемую «смертельную триаду», которая является причиной подавляющего числа материнских смертей [2].

Современные тенденции в изучении ПЭ характеризуются привлечением внимания к анализу многофакторных причин развития этого грозного осложнения беременности. Несмотря на изучение множества патофизиологических механизмов, точного способа прогнозирования ПЭ не существует. Вместе с тем раннее выявление беременных с высоким риском развития ПЭ является приоритетным направлением для разработки комплекса профилактических мер. Необходимо продолжать научный поиск, направленный на определении прогностических, диагностических биомаркеров, используя современные омикс-технологии, такие как метаболомика, протеомика, геномика, транскриптомика.

В последние годы интенсивно развивается наука – метаболомика. В настоящее время, по данным базы Human Metabolome Database, известно уже более 17000 метаболитов, присутствующих в организме человека. Эта цифра не окончательная, и продолжающиеся исследования в этой области выявляют постоянный поток новых основных метаболитов, характерных для различных заболеваний. Аналитические подходы, используемые в этой области, по своей специфичности и чувствительности не уступают генетическому анализу. Метаболомные исследования позволяют быстро контролировать состав низкомолекулярных соединений, не прибегая к более детальному анализу. Все метаболомные исследования можно разделить на две группы. Первая группа – целевой анализ. Вторая группа – метаболомное профилирование. Такое деление производится в зависимости от цели исследования и характера получаемой информации. Целевой анализ направлен на изучение конкретных или известных основных метаболитов и позволяет наиболее детально изучить выбранный класс соединений. Метаболомное профилирование проводится в тех случаях, когда важно получить достоверную информацию о количестве метаболитов и о том, какие метаболиты имеют отношение к патофизиологическим процессам в исследуемом организме. На практике метаболомное профилирование используется наиболее часто. Это связано с тем, что оно позволяет проводить качественный и количественный анализ групп метаболитов. Метаболическое профилирование является начальным этапом для дальнейших целенаправленных исследований [3].

Ряд исследований, использующих метаболомное профилирование, показали, что данный подход имеет большой потенциал для понимания патофизиологии ПЭ и разработки прогностических и диагностических биомаркеров [4].

Цель исследования: анализ метаболомного профиля аминокислотного обмена у женщин с ПЭ.

Материалы и методы. Для достижения цели было проведено проспективное исследование методом случай-контроль. Объектом исследования были две группы: основная группа, состоящая из 24 беременных женщин с ПЭ, диагностированной на основе клинических и функциональных методов исследования, и группа сравнения, состоящая из 21 беременной женщины без ПЭ, подтвержденной результатами клинического обследования. Группы были сопоставимы по сроку беременности при взятия венозной крови для анализа. Диагностика ПЭ основывалась на Международной статистической классификации болезней (МКБ) и соответствовала критериям, разработанным Европейским обществом по изучению артериальной гипертензии (АГ), ПЭ была определена как гипертензия (давление выше 140/90 мм рт.

ст.) и протеинурия (содержание белка выше 0,3 г/л в моче). Все женщины дали свое информированное согласие на участие в исследовании, которое было одобрено комитетом по этике медицинских исследований УЗ «Гродненский областной клинический перинатальный центр».

Для включения в исследование беременных были установлены следующие критерии: срок беременности между 22 и 40 неделями, возраст от 18 до 45 лет, наличие одноплодной беременности и информированное согласие на участие. Критериями исключения стали наличие тяжелой экстрагенитальной патологии, многоплодная беременность, пороки развития плода, генетические заболевания матери и плода, острые инфекционные заболевания матери и миома матки больших размеров.

Определение концентрации аминокислот, их производных и метаболитов проводили в научно-исследовательской лаборатории УО «Гродненский государственный медицинский университет» на хроматографической системе HPLC Agilent 1200, содержащей 4-канальный градиентный насос, термостат колонок, автосамплер и детектор флуоресценции. Содержание общих аминокислот и их производных в плазме определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии по модифицированному методу [5]. Определялась концентрация цистеина (Cys), гомоцистеина (Hcy), цистеинил-глицина (CysGly), γ-глутамилцистеина (γGluCys), цистеиновой кислоты (CA), фосфосерина (PSer), цистеинсульфината (CSA), аспартата (Asp), глутатиона (GSH), гомоцистеата (HCA), глутамата (Glu), аспарагина (Asn), серина (Ser), α-аминоадипиновой кислоты (αAAA), глутамина (Gln), гистидина (His), треонина (Thr), 1-метилгистидина (1MHis), 3-метилгистидина (3MHis), глицина (Gly), фосфоэтаноламина (PEA), цитруллина (Ctr), аргинина (Arg), ансерина (Ans), аланина (Ala), β-аланина (βAla), карнозина (Car), таурина (Tau), асимметричного диметиларгинина (ADMA), симметричного диметиларгинина (SDMA), α-аминомасляной кислоты (αABA), β-аминомасляной кислоты (βABA), γ-аминомасляной кислоты (GABA), тирозина (Tyr), этаноламина (EA), валина (Val), метионина (Met), цистатионина (Ctn), триптофана (Trp), фенилаланина (Phe), изолейцина (Ile), лейцина (Leu), лизина (Lys), орнитина (Orn).

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием пакета программ Statistica 10.0 (SN – AXAR207F394425FA-Q). В случае распределения признака, отличного от нормального, результаты представляли как Me (25 %; 75 %), где Me – медиана, а (25 %, 75 %) – 25-й и 75 %-й процентили. Для сравнения двух независимых выборок использовали непараметрический критерий Манна-Уитни (U). Для описания распространенности признаков указана частота в процентах с определением 95 % доверительного интервала [$ДИ_{95}$], вычисленного с помощью скорректированного метода Вальда. Сравнение относительных частот в двух группах проводилось путем сравнения 95 % доверительного интервала (ДИ) относительных частот. Значимыми считали различия при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение. Средний возраст беременных, включенных в исследование, составил в основной группе – 31,4 [28–33,5] год, в контрольной – 29,5 [27–31] ($p>0,05$). У 20 (83,33 %) пациентов основной группы диагностирована умеренная ПЭ, у 4 (16,67 %) – тяжелая ПЭ. Анализ клинических и анамнестических данных представлен в таблице 1. Первородящих женщин в основной группе было 66,67 %, в контрольной – 57,1 % ($p>0,05$). При изучении акушерского и гинекологического анамнеза не было выявлено статистически значимых различий между группами ($p>0,05$). Однако стоит отметить, что у пациентов основной группы

отмечено статистически значимо больше случаев заболеваний сердечно-сосудистой системы (p<0,05).

Таблица 1 – Клинико-анамнестические особенности женщин в группах, абс, %, ДИ$_{95}$

Показатели	Основная группа, n=24	Контрольная группа, n=21	p-уровень
Первородящие	16 (66,67 %; ДИ$_{95}$46,71–82,03)	12 (57,14 %; ДИ$_{95}$36,54–75,53)	p>0,05
Повторнородящие	8 (33,33 %; ДИ$_{95}$17,97–53,29)	9 (42,86 %; ДИ$_{95}$24,47–63,46)	p>0,05
Артифициальные аборты	8 (33,33 %; ДИ$_{95}$17,97–53,29)	2 (9,52 %; ДИ$_{95}$2,65–28,91)	p>0,05
Самопроизвольные выкидыши	6 (25 %; ДИ$_{95}$12–44,9)	4 (19,05 %; ДИ$_{95}$7,67–20)	p>0,05
Воспалительные заболевания органов малого таза	6 (25 %; ДИ$_{95}$12–44,9)	5 (23,81 %; ДИ$_{95}$10,63–45,09)	p>0,05
Доброкачественные опухоли яичников	5 (20,83 %; ДИ$_{95}$9,24–40,47)	2 (9,52 %; ДИ$_{95}$2,65–28,91)	p>0,05
Инфекции, передаваемые половым путем	9 (27,5 %; ДИ$_{95}$21,16–57,29)	4 (19,05 %; ДИ$_{95}$7,67–40)	p>0,05
Бесплодие	1 (4,17 %; ДИ$_{95}$0,74–20,25)	0 (ДИ$_{95}$0–15,46)	p>0,05
Ожирение	3 (12,5 %; ДИ$_{95}$4,34–31)	1 (4,76 %: ДИ$_{95}$0,85–22,67)	p>0,05
Болезни органов дыхания	4 (16,67 %; ДИ$_{95}$6,68–35,86)	3 (14,29 %; ДИ$_{95}$4,98–34,64)	p>0,05
Болезни органов зрения	8 (33,33 %; ДИ$_{95}$17,97–53,29)	6 (28,57 %; ДИ$_{95}$13,81–49,95)	p>0,05
Болезни мочевыделительной системы	4 (16,67 %; ДИ$_{95}$6,68–35,86)	1 (4,76 %: ДИ$_{95}$0,85–22,67)	p>0,05
Болезни сердечно-сосудистой системы	15 (62,5 %; ДИ$_{95}$42,71–78,84) *	4 (19,05 %; ДИ$_{95}$7,67–40)	p<0,05
Болезни органов пищеварения	6 (25 %; ДИ$_{95}$12–44,9)	4 (19,05 %; ДИ$_{95}$7,67–40)	p>0,05
Болезни эндокринной системы	7 (29,17 %; ДИ$_{95}$14,92–49,17)	5 (23,81 %; ДИ$_{95}$10,63–45,09)	p>0,05

Анализ патологии беременности, родов в исследуемых группах отражен в таблице 2. У пациентов с ПЭ беременность статистически значимо чаще осложнялась плацентарными нарушениями, маловодием, задержкой роста плода, отеками (p<0,05). Роды у женщин с ПЭ в 75 % случаях были преждевременными, в контрольной группе все роды состоялись в срок (p<0,05). Срок гестации в основной группе составил 239,5 [209,5–253] дней, в контрольной – 273 [272–283] (p<0,05). Анализ показал, что 91,67 % женщин с ПЭ родоразрешены путем операции кесарева сечения., в контрольной группе – 28,57 % (p<0,05). Вес новорожденных в основной группе составил 1900 [980–2375] г, в контрольной группе – 3500 [3250–3800] г (p<0,05).

Таблица 2 – Распространенность патологии беременности и родов в исследуемых группах, абс, %, ДИ$_{95}$

Патология	Основная группа, n=24	Контрольная группа, n=21	p-уровень
Рвота беременных	10 (41,67 %; ДИ$_{95}$35,08–61,17)	6 (28,57 %; ДИ$_{95}$13,81–49,95)	p>0,05
Угроза прерывания беременности	13 (54,17 %; ДИ$_{95}$24,47–72,11)	5 (23,81 %; ДИ$_{95}$10,63–45,09)	p>0,05
Острое респираторное заболевание во время беременности	8 (33,33 %; ДИ$_{95}$17,97–53,29)	3 (14,29 %; ДИ$_{95}$4,98–34,64)	p>0,05
Анемия	5 (20,83 %; ДИ$_{95}$9,24–40,47)	1 (4,76 %: ДИ$_{95}$0,85–22,67)	p>0,05
Плацентарные нарушения	15 (62,5 %; ДИ9542,71–78,84)	2 (9,52 %; ДИ$_{95}$2,65–28,91)	p<0,05
Маловодие	8 (33,33 %; ДИ$_{95}$17,97–53,29)	0 (ДИ$_{95}$0–15,46)	p<0,05
Многоводие	1 (4,17 %; ДИ$_{95}$0,74–20,25)	1 (4,76 %: ДИ$_{95}$0,85–22,67)	p>0,05
Задержка роста плода	9 (37,5 %; ДИ$_{95}$21,16–57,29)	0 (ДИ$_{95}$0–15,46)	p<0,05
Вызванные беременностью отеки	14 (58,33 %; ДИ$_{95}$38,83–75,53)	2 (9,52 %; ДИ$_{95}$2,65–28,91)	p<0,05
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	1 (4,17 %; ДИ$_{95}$0,74–20,25)	0 (ДИ$_{95}$0–15,46)	p>0,05
Преждевременные роды	18 (75 %; ДИ$_{95}$55,1–88,0)	0 (ДИ$_{95}$0–15,46)	p<0,05
Роды через естественные родовые пути	2 (8,33 %; ДИ$_{95}$2,31–25,84)	15 (71,43 %; ДИ$_{95}$50,05–86,19)	p<0,05
Кесарево сечение	22 (91,67 %; ДИ$_{95}$74,16–97,69)	6 (28,57 %; ДИ$_{95}$13,81–49,95)	p<0,05

На следующем этапе исследования был проведен анализ содержания 45 аминокислот, их производных и метаболитов в плазме крови обследованных пациентов – таблица 3.

Таблица 3 – Содержание свободных аминокислот, их производных и метаболитов в сравниваемых группах, мкмоль/л

Показатель	Основная группа, n=24	Контрольная группа n =24	Статистическая значимость различий
Cys	244,882 [211,624–275,947]	267,438 [249,697–278,058]	U = 190,5, p=0,163
Hcy	10,408 [9,007–12,953] *	8,687 [6,722–9,51]	U =127,5, p = 0,004
CysGly	21,554 [17,391–25,482]	22,845 [15,103–25,54]	U = 250,5, p= 0,973
γGluCys)	12,471 [10,977–14,375]	13,217 [11,836–15,35]	U = 195,5, p=0,2
GSH	4,56 [3,876–6,48]	4,975 [4,285–5,835]	U = 238,5, p= 0,761
CA	1,884 [1,712–2,798] *	1,694 [1,628–1,788]	U = 148,5, p= 0,017
PSer	1,1 [0,783–1,399]	0,84 [0,688–1,006]	U = 167,5 p= 0,054
CSA	1,182 [0,89–1,627]	1,0 [0,723–1,324]	U = 184,5, p= 0,126
Asp	185,249 [134,383–285,974] *	122,912 [114,651–137,453]	U = 111,5, p= 0,001
HCA	0,274 [0,183–0,344]	0,258 [0,204–0,324]	U = 235,5, p= 0,71
Glu	432,079 [362,83–606,429] *	252,123 [220,02–292,13]	U = 57,5, p= 0,000
Asn	134,644 [120,24–172,07]	134,895 [125,756–146,283]	U = 202,5, p= 0,263
Ser	302,829 [252,107–367,492] *	240,662 [229,485–270,875]	U = 126, p= 0,004
αAAA	3,897 [3,392–5,149]	3,762 {3,525–4,207]	U = 223,5, p= 0,52
Gln	1027,506 [901,213–1130,578]	1005,236 [984,387–1077,423]	U = 243,5, p= 0,848
His	82,904 [75,05–93,63]	79,693 [74,66–90,986]	U = 233,5, p= 0,677
Hse	0,202 [0,1–0,236]	0,166 [0,123–0,237]	U = 251,5, p= 0,991
Gly	112,845 [94,813–166,485] *	80,315 [76,327–85,34]	U = 68, p= 0,000
PEA	0,4 [0,258–0,534] *	0,22 [0,108–0,31]	U = 100, p= 0,000
Thr	551,599 [436,739–687,693]	528,314 [456,791–584,327]	U = 220,5, p= 0,477
1-MHis	3,166 [2,657–4,178]	2,878 [2,647–3,155]	U = 182,5, p= 0,114
3-MHis	3,178 [2,349–5,999]	2,484 [2,29–4,022]	U = 195,5, p= 0,201
Ctr	38,549 [31,843–48,251]	36,774 [31,569–39,564]	U = 197,5, p= 0,217
Arg	131,231 [108,208–166,272]	121,256 [108,882–130,067]	U = 197,5, p= 0,217
Ans	0,701 [0,526–1,029]	0,641 [0,486–0,74]	U = 221,5, p= 0,491
βAla	2,298 [1,776–2,768]	2,483 [2,131–2,703]	U = 219,5, p= 0,463
Car	0,48 [0,395–0,579]1 *	0,196 [0,16–0,405]	U = 89,5, p= 0,001
Ala	1133,454 [985,895–1435,754] *	1012,145 [943,709–1081,016]	U = 149,5, p= 0,019
Tau	85,817 [67,338–116,649]	71,801 [66,22–83,22]	U = 171,5, p= 0,0667
ADMA	0,884 [0,625–1,248] *	0,608 [0,555–0,67]	U = 102,5, p= 0,000
SDMA	0,703 [0,657–0,972]	0,79 [0,685–0,866]	U = 248,5, p= 0,937
αABA	28,129 [20,574–44,799] *	44,693 [38,735–52,856]	U = 147,5, p= 0,016
βABA	1,351 [0,964–1,904]	1,507 [1,176–1,871]	U = 203,5, p= 0,273
GABA	0,974 [0,668–1,667]	0,743 [0,577–1,155]	U = 173,5, p= 0,074
Tyr	112,622 [103,65–135,228] *	95,605 [89,483–105,368]	U = 124,5, p= 0,003
EA	10,629 [9,208–12,44]	9,56808 8,78192 11,05046	U = 186,5, p= 0,137
Val	562,327 [504,848–657,041]	541,101 [515,822–601,578]	U = 225,5, p= 0,55
Met	37,944 [30,125–49,478] *	47,618 [44,395–54,189]	U = 142,5, p=0,012
Ctn	11,5429 6,41968 16,09921	8,794 [5,766–13,791]	U = 205,5, p= 0,293
Trp	169,982 [142,601–183,213] *	197,597 [170,623–268,49]	U = 132,5, p= 0,006
Phe	209,743 [166,272–268,8599] *	158,814 [154,614–168,93]	U = 108,5, p= 0,001
Ile	161,649 [138,849–185,746]	147,555 [133,764–175,101]	U = 201,5, p= 0,253
Leu	281,877 [236,186–342,916]	265,348 [241,038–300,182]	U = 210,5, p= 0,349
Orn	87,113 [65,619–118,822] *	60,073 [48,186–61,444]	U = 79,5, p= 0,000
Lys	611,076 [434,33–719,784] *	471,491 [433,822–532,586]	U = 165,5, p= 0,048

Примечание:
данные представлены в виде медианы, 25-й и 75 %-й процентили;
* – статистически значимые различия (U критерий Манна-Уитни, p<0,05).

После проведения статистического анализа было выявлено, что у пациентов с ПЭ концентрации 17 аминокислот значимо отличались от контрольной группы: гомоцистеина (Hcy), цистеиновой кислоты (CA), аспартата (Asp), глутамата (Glu), серина (Ser), глицина (Gly), фосфоэтаноламина (PEA), карнозина (Car), аланина (Ala), асимметричного диметиларгинина (ADMA), α-аминомасляной кислоты (αABA), тирозина (Tyr), метионина (Met), триптофана (Trp), фенилаланина (Phe), лизина (Lys), орнитина (Orn).

После получения результатов анализа метаболомного профиля свободных аминокислот и их производных особый интерес вызвало проведение корреляционного анализа для выявления значимой зависимости между определяемыми метаболитами и основными критериями ПЭ – гипертензией и протеинурией. В результате была обнаружена умеренная положительная корреляционная связь гипертензии с 12 аминокислотами гомоцистеином (r=0,409, p=0,005), аспартатом (r=0,49, p=0,001), глутаматом (r=0,686, p=0,000), серина (r=0,438, p=0,003), глицином (r=0,612, p=0,000), фосфоэтаноламином (r=0,521, p=0,002), карнозином (r=0,503, p=0,000), аланином (r=0,316, p=0,035), асимметричным диметиларгинином (r=0,519, p=0,000), тирозином (r=0,425, p=0,004), фенилаланином (r=0.503, p=0,000), орнитином (r=0,588, p=0,000); умеренная отрицательная корреляционная связь 3 аминокислотами: с метионином (r=-0,322, p=0,031), триптофаном (r=-0,436, p=0,003), α-аминомасляной кислотой (r=-0,405, p=0,006). Установлена умеренная положительная корреляционная связь протеинурии с 8 аминокислотами: гомоцистеином (r=0,326, p=0,02), глутаматом (r=0,543, p=0,001), глицином (r=0,504, p=0,001), фосфоэтаноламином (r=0,478, p=0,001), карнозином (r=0,522, p=0,001), асимметричным диметиларгинином (r=0,375, p=0,011), фенилаланином (r=0.384, p=0,009), орнитином (r=0,459, p=0,001); умеренная отрицательная корреляционная связь 3 аминокислотами: с метионином (r=-0,323, p=0,027), триптофаном (r=-0,354), α-аминомасляной кислотой (r=-0,496, p=0,001).

Учитывая, что аминокислоты и их производные являются важнейшими регуляторами метаболических процессов в клетках, предшественниками высокоактивных биологических веществ (медиаторов, гормонов) и одними из основных регуляторов биосинтеза белка и функционального состояния органов, они относятся к числу диагностических и прогностических факторов при различных патологических состояниях. Известно, что метаболизм аминокислот достаточно жестко регулируется биохимическими и физиологическими механизмами, которые обеспечивают относительно стабильные уровни аминокислот в крови и тканях. Изменение их концентрации может служить индикатором формирования патологических процессов.

Мы предполагаем, что причиной повышения концентрации ряда аминокислот у пациентов с ПЭ может быть обусловлено уменьшением объема циркулирующей крови (ОЦК). Известно, что при физиологически протекающей беременности происходит увеличение ОЦК; а в случае ПЭ наблюдается противоположная ситуация: дефицит ОЦК, за счет генерализованной вазоконстрикции и транскапиллярной трансдукции плазмы во внесосудистое пространство. Остается важным вопрос: является ли аминокислотный дисбаланс следствием патологического состояния – ПЭ – или данный факт участвует в патофизиологии осложнения беременности.

По данным литературы, уровни ряда аминокислот изменяются при развитии ПЭ. Так, группа L.C. Kenny определила комбинацию из 14 метаболитов (мочевина, 2-оксиглутарат, глутамат, аланин и др.) плазмы крови, позволяющих с высокой

диагностической значимостью определять на ранних этапах (14–16 нед беременности) развитие патологического состояния как в случае ранней, так и поздней формы ПЭ [6]. Определение метаболитов крови проводилось также и на более ранних сроках беременности (I триместр), и была выделена панель из 4 метаболитов (гидроксигексаноил- карнитин, аланин, фенилаланин и глутамат), позволяющих с довольно высокой степенью достоверности диагностировать ПЭ [7]. Интересно отметить, что обнаруженные в этом исследовании биомаркеры отличаются от маркеров диагностической панели группы L.C. Kenny. Ряд авторов предложили в качестве биомаркеров, для диагностики и прогнозирования ПЭ – карнозин, аргинин и этаноламин [8]. Очевидно, что необходима стандартизации процедуры последующего поиска биомаркеров при исследовании метаболома в условиях ПЭ.

При анализе полученных нами данных представляет интерес – повышение концентрации симметричного диметиларгинина у женщин с ПЭ. Повышенные концентрации данной аминокислоты в плазме крови являются независимыми прогностическими факторами атеросклероза, сердечно-сосудистых осложнений и смертности от всех причин. Асимметричный диметиларгинин – токсичная, непротеиногенная аминокислота, образующаяся в результате посттрансляционной модификации остатков аргинина преимущественно в гистонах. Основная патобиохимическая функция – «разобщитель» NOS – фермент вместо оксида азота (NO) продуцирует свободные радикалы кислорода, что инициирует окислительный стресс, воспаление, апоптоз, аутофагиии и нарушения иммунологической функции. Повышенный уровень асимметричного диметиларгинина в плазме крови отмечают при различных заболеваниях, сопровождающихся дисфункцией эндотелия – гипертонии, эндартериите периферических артерий, сахарном диабете [9].

Полученные нами результаты – повышение уровня гомоцистеина в условиях ПЭ, подтверждаются данными литературы. Доказано, что повышенный уровень циркулирующего в крови гомоцистеина является фактором риска эндотелиальной дисфункции, тромботических осложнений и развития сердечно-сосудистых заболеваний. Гомоцистеин способен нарушать синтез оксида азота (NO), простациклина и брадикинина, вызывая нарушение эндотелийзависимой вазодилатации, способствует активации факторов воспаления путем адгезии лейкоцитов на клетках эндотелия, оказывая влияние на метаболизм арахидоновой кислоты приводит к активации тромбоцитов и формированию тромбогенного статуса. Повышенный уровень гомоцистеина в плазме является причиной оксидативного стресса, в результате которого происходит повреждение эндотелия с истощением эндогенных запасов естественных антикоагулянтов и вазодилататоров [10].

Таким образом, анализ метаболомного профиля при ПЭ дает более полное понимание механизмов, приводящих к возникновению осложнений как у матери, так и у плода. Метаболомный подход может также представлять потенциальный инструмент для мониторинга и профилактики ПЭ.

Заключение

1. У пациентов с ПЭ выявлено статистически значимое повышение концентрации гомоцистеина (p=0,004), цистеиновой кислоты (p=0,017), аспартата (p=0,001), глутамата (p= 0,000), серина (p=0,004), глицина (p=0,000), фосфоэтаноламина (p=0,000), карнозина (p=0,001), аланина (p=0,019), асимметричного диметиларгинина (p=0,000), тирозина (p= 0,003), фенилаланина (p=0,001), лизина (p=0,048), орнитина (p=0,000) по сравнению с пациентами контрольной группы. В плазме венозной крови

у пациентов с ПЭ статистически значимо ниже концентрация α-аминомасляной кислоты (p=0,016), метионина (p=0,012), триптофана (p= 0,006).

2. Изучение особенностей метаболомного профиля свободных аминокислот у беременных с ПЭ позволит выявить прогностические биомаркеры с цель назначения своевременной профилактической терапии.

Литература

1. Marwan, Ma'ayeh. Prevention of preeclampsia / Marwan Ma'ayeh, Maged M. Costantine // Fetal Neonatal Med. – 2020. – №25(5). – P.101–123. – doi: 10.1016/j.siny.2020.101123.
2. Шувалова, М.П. Преэклампсия и эклампсия как причина материнской смертности / М.П. Шувалова, О.Г. Фролова, С.С. Ратушняк // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 8. – С. 81–87.
3. Тлегенов, А.Ш. Метаболомические исследования: взгляды клинициста / А.Ш. Тлегенов, Ж. Абылайулы, Г.А. Богенбай // ЖУРНАЛ Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2017. – №1. – С.158–160.
4. Особенности метаболомного профиля при преэклампсии / Н.Е. Кан, Н.А. Ломова, Э.Ю. Амирасланов [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2019. – №11. – С.82–88. – https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.ll.82-88
5. Наумов, А.В. Определение гомоцистеина методом ВЭЖХ с предколоночной дериватизацией в микрообъёмах биологической жидкостей / А.В. Наумов, Е.М. Дорошенко // Сборник тезисов докладов Республиканской научной конференции по аналитической химии с международным участием «Аналитика РБ – 2010», Минск. – 14–15 мая 2010 г. – С. 138.
6. Kenny, L.C. Screening for Pregnancy Endpoints Consortium. Robust early pregnancy prediction of later preeclampsia using metabolomic biomarkers / L.C. Kenny, D.I. Broadhurst, W. Dunn [et al.] // Hypertension. – 2010. – №56(4). – P. 741–749.
7. Odibo, A.O. First-trimester prediction of preeclampsia using metabolomic biomarkers: a discovery phase study / A.O. Odibo, K.R. Goetzinger, L Odibo [et al.] // Prenat. Diagn. – 2011. – №31(10.). – P. 990–994.
8. Anderssohn, M. Severely decreased activity of placental dimethylarginine dimethylaminohydrolase in pre-eclampsia / M. Anderssohn, L.M. Maas, A. Diemert // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2012. – №161(2). – P. 152–156.
9. Zhou, S. Asymmetric dimethylarginine and all-cause mortality: asystematic review and meta-analysis / S. Zhou, Q. Zhu, X. Li [et al.] // Sci Rep. – 2017. – №7. – P.44692. – doi: 10.1038/srep44692.
10. Dymara-Konopka, W. The Role of Nitric Oxide, ADMA, and Homocysteine in The Etiopathogenesis of Preeclampsia-Review / W. Dymara-Konopka, M. Laskowska / Int J Mol Sci – 2019. – 20(11). – 2757. – doi: 10.3390/ijms20112757.

ANALYSIS OF METABOLOMIC PROFILE IN PREECLAMPSIA

Ganchar E.P.

Grodno State Medical University,
Grodno, Republic of Belarus

Purpose of the work: analysis of the metabolomic profile of amino acid metabolism in women with preeclampsia (PE).

Materials and methods. A prospective case-control study was conducted. The main group – 24 pregnant women with PE, the control group – 21 women without PE.

Results. In patients with PE, a statistically significant increase in the concentration of homocysteine (p = 0.004), cysteic acid (p = 0.017), aspartate (p = 0.001), glutamate (p = 0.000), serine (p = 0.004), glycine (p = 0.000) was detected), phosphoethanolamine (p=0.000), carnosine (p=0.001), alanine (p=0.019), asymmetric dimethylarginine (p=0.000), tyrosine (p=0.003), phenylalanine (p=0.001), lysine (p=0.048), ornithine (p=0.000) compared with patients in the control group. In the venous blood plasma of patients with PE,

the concentration of α-aminobutyric acid (p = 0.016), methionine (p = 0.012), and tryptophan (p=0.006) was statistically significantly lower.

Conclusions. Studying the features of the metabolomic profile of free amino acids in pregnant women with PE will allow us to identify prognostic biomarkers for the purpose of prescribing timely preventive therapy.

Keywords: preeclampsia, metabolomic profile, amino acids.

Поступила 12.10.2023

УДК 616-008.9-055.2:618.2

ВЛИЯНИЕ НАРУШЕНИЯ ЖИРОВОГО ОБМЕНА ДО БЕРЕМЕННОСТИ НА АКУШЕРСКИЕ И НЕОНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ

Гирис А.А., Дядичкина О.В.

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

Резюме. В результате проведенного анализа установлено влияние нарушения жирового обмена, возникшего до беременности, на акушерские и неонатальные исходы. К ним относятся такие исходы, как развитие гестационной гипертензии, преэклампсии, многоводия, преждевременных родов, раннего излития оклоплодных вод, увеличение частоты проведения кесарева сечения, рождение детей с аспирацией мекониальными околоплодными водами, респираторным дистресс-синдромом новорожденного, дыхательной недостаточностью, кефалогематомами.

Ключевые слова: беременность, роды, акушерские исходы, неонатальные исходы, избыточная масса тела, ожирение.

Введение. Ожирение является одной из самых главных проблем современного мира. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), заболеваемость населения ожирением во всем мире достигла масштаба эпидемии [1]. Так, по последнему докладу ВОЗ по Европейскому региону, 60 % взрослого населения страдает избыточной массой тела [2]. В Республике Беларусь избыточная масса тела наблюдается у 57 % женщин, а ожирение – у 28,2 % женщин [3]. При этом с каждым годом отмечается неуклонный рост людей с нарушением жирового обмена. Эта отрицательная статистика затрагивает и беременных женщин. Так, по данным литературы, от 10 % до 30 % беременных женщин во всем мире имеют ожирение [4]. В связи с широким распространением и быстрыми темпами развития проблемы избыточной массы тела и ожирения, изучение данной тематики и учёт её влияние на беременность, роды, неонатальные исходы является перспективным и важным направлением научных исследований в медицинском акушерско-гинекологическом сообществе.

В связи с этим задачами нашего исследования являлись:

1. Изучить зависимость между избыточной массой тела до беременности и акушерскими, неонатальными исходами.

2. Выявить зависимость между ожирением, возникшем до наступления беременности, и материнскими, неонатальными исходами беременности.

Цель: определить влияние избыточной массы тела и ожирения до беременности на акушерские и неонатальные исходы.

Материалы и методы. Для определения влияния нарушений жирового обмена на ход беременности, родов и неонатальные исходы на базе учреждения здравоохранения «1-я городская клиническая больница г. Минска» было произведено ретроспективное исследование типа «случай-контроль». В ходе проведенной работы было проанализировано 140 обменных карт, историй родов и историй развития новорожденных.

Критерии включения в исследование были следующими: одноплодная беременность, избыточная масса тела или ожирение до беременности, нормальная прибавка массы тела за период беременности, нормальный вес до беременности (для контрольной группы).

Критериями исключения являлись: недостаточные и/или некорректные данные в используемых документах, сахарный диабет, возникший до беременности или до 20 недели беременности, многоплодная беременность, пониженный индекс массы тела до беременности (для контрольной группы), недостаточная либо избыточная прибавка массы тела за период беременности.

Показатель прибавки массы тела за беременность оценивали исходя из рекомендаций Института медицины США в зависимости от индекса массы тела (ИМТ) до беременности (таблица 1) [5].

Таблица 1 – Рекомендации Института медицины США в отношении увеличения массы тела в зависимости от исходного ИМТ

ИМТ, (кг/м^2)	Рекомендованный диапазон общей прибавки массы тела, кг	Средняя прибавка массы тела во II и III триместрах, кг/неделя
18,5–24,99	10–15	0,42 (0,35–0,55)
25–29,99	8–10	0,28 (0,23–0,33)
≥30	6–9	0,22 (0,17–0,27)

Примечание: допустимая прибавка массы тела в I триместре – 0,5–2 кг.

Индекс массы тела до беременности рассчитывали с использованием антропометрических данных, указанных в обменной карте при постановке женщины на учет по беременности, как отношением массы тела (кг) к росту (м^2). В зависимости от исходного ИМТ и прибавки массы тела за беременность все беременные разделены на три группы. Значения для представленных групп представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Значения индекса массы тела и прибавки массы тела за беременность в исследуемых группах пациенток

Показатель	Группа I (N=41 женщина)	Группа II (N=29 женщин)	Контрольная группа (N=70 женщин)
Индекс массы тела, кг/м^2	≥ 25, но < 30	≥ 30	18.5–24,9
Прибавка массы тела за беременность, кг	≤ 11,5	≤ 9	11,5–16

Результаты данного исследования были обработаны непараметрическими методами вариационной статистики с помощью программ Microsoft Office Excel 2013

и Statistica 10.0. Количественные данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1–Q3). Для оценки количественных признаков были применены такие критерии, как критерий Краскела-Уоллиса (для трёх и более независимых выборок), Манна-Уитни. Для анализа качественных показателей были использованы критерии $\chi 2$, отношение шансов (ОШ) с 95 % доверительным интервалом (ДИ) для каждого признака. О взаимосвязи между показателями судили на основании расчета коэффициента коэффициент корреляции r-Пирсона. Значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В результате проведенного анализа выявлено, что в I группе из 29 женщин, у которых имело место ожирение до беременности, у 17 была установлена первая степень ожирения (индекс массы тела от 30 до 34,9 кг/м^2). Первая степень заняла первое место в структуре ожирения женщин до беременности и составила 58,6 % беременных. У 8 пациенток – вторая степень. Для них индекс массы тела составил от 35 до 39,9 кг/м^2. В структуре данная степень располагается на втором месте с 27,6 % Третья же степень ожирения была выявлена у 2 женщин (6,9 %), у которых ИМТ находился в диапазоне от 40 до 44,9 кг/м^2. Четвертая степень ожирения, с индексом массы тела более 45 кг/м^2, также наблюдалась у 2 пациенток (6,9 %).

В ходе исследования было установлено, что врачи амбулаторного и стационарного звена на данном этапе обращают недостаточное внимание на проблемы нарушения жирового обмена у беременных женщин. Так, у 6 из 29 пациенток с ожирением до беременности, что составляет 20,7 %, данный диагноз не был выставлен. А у 30 пациенток с избыточной массой тела и ожирением степень нарушения жирового обмена в диагнозе была указана неверно, что составило 18,6 % женщин с нарушением жирового обмена до беременности. Из них у 6 женщин с избыточной массой тела до беременности было выставлено ожирение. И у 7 пациенток с ожирением первой степени была выставлена вторая степень ожирения.

Средний возраст пациенток в первой группе составил 33 (35–29) года, во второй группе – 30 (27–35), в контрольной группе составил 29 (26–33) лет. При этом были обнаружены статистически значимые межгрупповые различия между первой и контрольной группой ($p=0,0025$). По данным результатам можно сказать, что проблема избыточной массы тела чаще встречается у возрастных родящих.

Средний паритет беременностей в первой группе составил 3, а паритет родов 2. Во второй группе паритет беременностей и родов был одинаков и составил 2. В третьей (контрольной) группе цифра паритета беременностей и родов составил 2 и 1 соответственно.

Все представленные группы были сопоставимы по сроку родоразрешения ($p=0,0545$). Средний срок родов в первой группе составил 274 (266–281) дней, во второй – 275 (271–282) дней, в контрольной 278 (272–282) дней.

Масса новорожденных у пациенток первой группы при рождении составила 3400 (2850–3720) грамм, длина тела – 52 (49–53) см, у женщин второй группы – 3480 (3080–3930) грамм и 53 (50–54) см соответственно. В контрольной группе масса новорожденных составила 3460 (3285–3720) грамм, а рост составил 53 (52–54) см.

В соответствии с изученной в ходе исследования литературой были обозначены вероятные зависимые исходы, для которых и проводился статистический анализ данных. Сюда вошли такие патологические состояния, как гестационная артериальная гипертензия, преэклампсия, эклампсия, протеинурия, отеки беременных, лейкоцитурия, бактериурия, инфекции мочевыводящих путей, цистит, гестационный пиелонефрит,

кольпит, гестационный сахарный диабет, многоводие, повышение уровня Д-димеров, анемия беременных (в том числе железодефицитная), плацентарная недостаточность, истмико-цервикальная недостаточность, самопроизвольный угрожающий выкидыш, угрожающие преждевременные роды, преждевременный разрыв плодных оболочек, преждевременные роды, слабость родовой деятельности, проведение эпизиотомии, перинеотомии, проведение операции кесарева сечения, появление разрывов шейки матки, влагалища, промежности при рождении ребёнка через естественные родовые пути, раннее излитие околоплодных вод, гематометра, лохиометра, гипотоническое кровотечение в раннем послеродовом периоде, крупный по массе новорожденный, хроническая гипоксия плода, кефалогематомы, респираторный дистресс-синдром новорожденного, аспирация мекониальными околоплодными водами, дыхательная недостаточность новорожденного, морфо-функциональная недостаточность, церебральная депрессия новорожденного, перелом ключицы, врождённые пороки развития.

В ходе проведенного исследования при сравнении каждой из представленных групп с контрольной была обнаружена статистически значимая связь между избыточной массой тела женщины до беременности и гестационной артериальной гипертензией ($\chi2$=6,714, p=0,01, ОШ 5,41; 95 % ДИ 1,35–21,76), преэклампсией ($\chi2$=7,085; p=0,008), ранним излитием околоплодных вод ($\chi2$=5,105; p=0,024, ОШ 4; 95 % ДИ 1,11–14,26), преждевременными родами ($\chi2$=7,085; p=0,008), проведением операции кесарева сечения ($\chi2$=3,977; p=0,047, ОШ 2,35; 95 % ДИ 1,05–5,48) и респираторным дистресс-синдромом новорожденного ($\chi2$=7,085; p=0,008).

Кроме того, по результатам проведённого анализа была выявлена статистически значимая связь между ожирением, возникшим до беременности, и гестационной артериальной гипертензией ($\chi2$=19,118; p<0,001, ОШ 13,65; 95 % ДИ 3,44–54,17), гестационным сахарным диабетом ($\chi2$=5,064; p=0,025, ОШ 4,3; 95 % ДИ 1,114–16,625), многоводием ($\chi2$=11,577; p<0,001, ОШ 18; 95 % ДИ 2,06–157,49), проведением операции кесарева сечения ($\chi2$=10,855; p<0,001, ОШ 4,513; 95 % ДИ 1,784–11,417), преждевременными родами ($\chi2$=4,927; p=0,027), дыхательной недостаточностью новорожденного ($\chi2$=5,56; p=0,019, ОШ 4,14; 95 % ДИ 1,19–14,37), РДС ($\chi2$=4,927; p=0,027), кефалогематомой ($\chi2$=4,294; p=0,039, ОШ 2,46 95 % ДИ 0,15–40,79) и аспирацией мекониальными околоплодными водами ($\chi2$=4,927, p=0,027).

В ходе настоящего исследования был проведён корреляционный анализ данных. По его итогам было определено, что группа женщин с ожирением до беременности имеет более сильную связь с гестационной артериальной гипертензией (r=0,393), многоводием (r=0,324) и с риском проведения операции кесарева сечения (r=0,314), чем женщины имевшие избыточную массу тела, возникшую до наступления беременности (r=0,239, r=0,19 и r=0,186 соответственно).

Заключение:

1. Ожирение, возникшее до беременности, является фактором риска развития гестационной артериальной гипертензии (ОШ 13,65, 95 % ДИ 3,44–54,17), проведения операции кесарева сечения (ОШ 4,513, 95 % ДИ 1,784–11,417), развития преждевременных родов, респираторного дистресс-синдрома новорожденного, что, в свою очередь, также наблюдалась и в группе женщин с избыточной массой тела до беременности.

2. В то же время ожирение до беременности связано с риском возникновения гестационного сахарного диабета (ОШ 4,3, 95 % ДИ 1,114–16,625), многоводия (ОШ

18, 95 % ДИ 2,06–157,49), дыхательной недостаточности новорожденного (ОШ 4,14, 95 % ДИ 1,19–14,37), кефалогематомы (ОШ 2,46, 95 % ДИ 0,15–40,79) и аспирации мекониальными околоплодными водами.

3. Избыточная масса тела до беременности, в свою очередь, непосредственно ассоциирована с развитием преэклампсии и ранним излитием околоплодных вод (ОШ 4, 95 % ДИ 1,11–14,26).

4. Самая сильная связь между развитием гестационной артериальной гипертензии, многоводием, проведением операции кесарева сечения наблюдалась в группе женщин, у которых было выявлено ожирение до беременности.

5. По результатам исследования только у 20,7 % женщин не был указан диагноз нарушения жирового обмена до беременности. В свою очередь, у 18,6 % женщин диагноз был указан неверно. Данные результаты говорят о необходимости более внимательного обращения на проблемы нарушения жирового обмена до беременности врачами акушерами-гинекологами, терапевтами амбулаторного и стационарного звена.

6. Контроль и анализ массы тела матери при поступлении на учёт в женскую консультацию является простым и эффективным методом, помогающим бороться с патологией жирового обмена у беременной женщины. А прегравидарная подготовка, направленная на нормализацию веса до беременности, может стать эффективным подходом к сокращению частоты заболеваний, ассоциированных с избыточной массой тела и ожирением, а также способствовать предотвращению как краткосрочных, так и отдаленных последствий для здоровья женщины и ее будущих детей.

Литература

1. WHO Consultation on Obesity Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation / WHO Consultation on Obesity // WHO technical report series. – 2000. – 894. – P. 252.

2. WHO European Regional Obesity Report 2022 / WHO Regional Office for Europe – Copenhagen: World Health Organization Regional Office for Europe, 2022. – 220 p.

3. Global Nutrition Report [Electronic resource]: Country Nutrition Profiles. – Mode of access: https://globalnutritionreport.org/resources/nutrition-profiles/europe/eastern-europe/belarus/. – Date of access: 05.02.2023.

4. Slack, E. Obesity and Pregnancy / E. Slack, H. Brandon, N. Heslehurst. // Practical Guide to Obesity Medicine/ Editor: J.U. Weaver. – Elsevier, 2018. – Chapter 13. – P. 143–151.

5. Institute of Medicine Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines / Institute of Medicine. – Washington, D.C: The National Academies Press, 2009. – 4 p.

EFFECT OF FAT METABOLISM DISORDERS BEFORE PREGNANCY ON OBSTETRIC AND NEONATAL OUTCOMES

Hirys H.A., Dyadichkina O.V.

Educational institution "Belarusian State Medical University", Minsk, Republic of Belarus

The analysis has established the impact of fat metabolism disorder before pregnancy on obstetric and perinatal outcomes, such as the development of polyhydramnios, preeclampsia, gestational hypertension, prelabor rupture of membranes, premature birth, higher rate of caesarean section, the birth of children with meconium aspiration, respiratory distress syndrome, respiratory failure, cephalohematoma.

Keywords: pregnancy, labor, obstetric outcomes, neonatal outcomes, overweight, obesity.

Поступила 15.09.2023

УДК 616.314-002-08:618.2

СВОЕВРЕМЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ КАРИЕСА ЗУБОВ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

Глыбовская Т.А., Кравчук И.В.

Белорусская медицинская академия последипломного образования,
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Существующая высокая степень риска стоматологических заболеваний во время беременности требует особого внимания оказанию стоматологической помощи. Есть ряд причин, влияющих на увеличения интенсивности и распространенности кариозного процесса во время беременности. Опасное воздействие кариозного процесса в период беременности указывает на необходимость лечения данного заболевания своевременно, что поможет избежать осложнений. Используемый альтернативный способ ручного препарирования кариозной полости позитивно воспринимается пациентами, позволяет избежать беременной женщине психоэмоционального напряжения при посещении стоматолога.

Ключевые слова: кариес, лечение, беременность, щадящее препарирование, ручные инструменты.

Введение. Стоматологическое здоровье беременных женщин является объектом многих исследований. Существует высокая степень риска стоматологических заболеваний во время беременности [1]. Изменения уровня и структуры заболеваний полости рта имеют большое значение за счет особенностей их клиники и влияния на общее состояние организма [2, 3]. Особое внимание уделяется проблеме лечения кариеса зубов у беременных женщин, имеющий целый ряд аспектов, связанных с физиологией и психоэмоциональным состоянием женщины, неосведомленностью в должной степени с возможностями современной стоматологии. Так, многие беременные женщины, нередко и медицинские работники, совершенно необоснованно считают ненужным лечение зубов во время беременности, а также пренебрегают регулярными профилактическими осмотрами у врача-стоматолога-терапевта.

Беременность – сложный физиологический процесс, при котором организм женщины подвергается глубоким преобразованиям. Затрагиваются все органы и системы. Эти изменения носят адаптивный характер. Литературные данные доказывают связь уровня стоматологического здоровья и гормональных изменений в организме беременных женщин [4]. В частности, увеличивается концентрация в крови эстрагенов плацентарного происхождения и прогестерона [5], что способствует перераспределению кальция из костной системы будущей матери в пользу ребенка. Создаются предпосылки для изменения фосфорно-кальциевого гомеостаза. Понижается концентрация соединений кальция и фтора как в крови, так и в слюне. Меняется химический состав слюны, что снижает ее бактерицидные свойства. Повышается ее вязкость, что создает дополнительные условия для фиксации зубного налета [6]. Все это замедляет или останавливает реминерализацию эмали зубов у беременной женщины. Эмаль становится слабоминерализованной и легче повреждается кислотами микроорганизмов, резистентность твердых тканей зубов беременной женщины снижается. Причем следует помнить, что при беременности кальций из эмали зубов не выходит, а наоборот соединение кальция в ротовой жидкости увеличивается [7]. Также

во время беременности наблюдается сдвиг pH в кислую сторону, снижается содержания иодов калия в слюне, что приводит к увеличению интенсивности и распространенности кариеса [8].

Кариес – это сложный, микробный патологический процесс, приводящий к поражению твердых тканей зуба. По данным [9], выявлена высокая микробная обсемененность полости рта беременных женщин S. Mutans 2,4 ± 0,2 КоЕ/мл. Определяется выраженная колонизация анаэробных форм микроорганизмов [10]. При физиологическом течении беременности распространенность кариеса зубов составляет 91,4 % поражения ранее интактных зубов (с преобладанием острого течения кариозного процесса) – у 38 % беременных пациенток. При гестозах беременности распространенность кариеса увеличивается до 94 % [11].

Стресс на организм беременной женщины, усталость, токсикоз, повышенный рвотный рефлекс, изменение рациона питания существенно влияют на гигиенический уход. Зачастую женщины забывают почистить зубы или делают это не регулярно и не тщательно, что влияет на количество микробной обсемененности полости рта. Так, у беременных женщин с токсикозом распространенность кариеса составила 97,6 % [12].

Некоторые авторы указывают на выраженную возрастную динамику показателей интенсивности кариеса зубов у беременных в возрасте от 27 до 29 лет и от 31 до 32 лет. С увеличением количества беременностей в анамнезе возрастает темп прироста интенсивности кариеса у беременных как в возрасте до 30 лет, так и в возрасте старше 30 лет. Сопутствующая патология у беременных также вызывает высокую распространенность кариеса [13].

Уровень стоматологических знаний является весомым фактором в профилактике стоматологических заболеваний, но по-прежнему остается невысоким и связан с социальными и материальным уровнем, образованием, отсутствием мотивации. Многие беременные женщины не догадываются о связи хронических очагов инфекции в полости рта на развитие плода. Есть данные о влиянии различных микробов и вирусов на состояние тканей зубного зачатка, в том числе на степень выраженности кровенаполнения, толщину эмали и дентина будущего ребенка [14].

Все приведенные факторы в совокупности повышают риск возникновения кариеса у будущих мам, даже если до наступления беременности полость рта была санирована. Несвоевременный профилактический визит к стоматологу-терапевту повышает риск возникновения множественных кариозных очагов. Хронические инфекционные очаги в ротовой полости, микробный налет могут служить гематогенными источниками диссеминации микроорганизмов [15].

Зубная боль, открытая кариозная полость часто приводят к неспособности женщины к нормальному приему пищи и ухудшению общего эмоционального состояния, что в совокупности может оказывать негативное влияние на развитие плода. Высокая скорость развития деструктивных процессов у беременных женщин также способствует развитию различных инфекционно-септических осложнений: пульпита, периостита нижней или верхней челюсти, формирования абсцессов, развития флегмоны в тканях лица, сепсиса или остеомиелита, повышающими риск развития внутриутробных инфекций у плода. Хроническая интоксикация и аллергизация организма –это основные факторы, влияющие на развитие осложнений во время беременности [16].

Для беременных женщин чрезвычайно важно иметь возможность лечить зубы в спокойном психоэмоциональном состоянии без вреда ребенку. По данным

литературы, оказание стоматологической помощи должно охватывать все триместры беременности. Так, Б. Р. Бахмудов и соавт. считают важным проведение стоматологической помощи в критические периоды гестации [11]. Критическое повышение карисогенной ситуации у беременных женщин происходит в третьем триместре беременности. Скорость прироста кариеса у беременных взаимосвязана с гигиеной полости рта. Есть данные, подтверждающие отсутствие изменений в состоянии плода после лечения кариозного процесса. Так, биофизический профиль плода до оказания стоматологической помощи (лечение одного кариозного зуба) составил 10,9±0,31 балла, после 4–6 часов лечения данный показатель составил 10,4±0,11 балла. Одномоментное лечении трех зубов с кариесом (длительное вынужденное положение беременной в стоматологическом кресле, напряженность, ограничение в движении беременной) способствовало увеличению тонуса матки и двигательной активности плода к концу дня (через 6–12 часов после оказания стоматологической помощи) [17].

В большинстве случаев препарирование кариозных полостей осуществляется традиционным методом с помощью бормашины и высокоскоростного наконечника. По данным E. Kani et al. Br Dent J. (2015 г.), до 77 % стоматологических пациентов по Модифицированной шкале тревожности зубов (MDAS) имеют стоматологическую фобию, боязнь стоматологических инъекций и стоматологического наконечника была наиболее частой оценкой MDAS [5]. Тревога, страх, беспокойство – явления, которые часто присутствуют в нашей жизни. По данным ВОЗ, тревожно-депрессивный синдром относится к десяти самым значимым проблемам здравоохранения, и по статистике до 33,7 % всего населения земли в определенный момент своей жизни переживает один из видов тревожного расстройства. При этом посещение стоматолога является колоссальной стрессовой ситуацией. Страх, который испытывают беременные женщины, боль в процессе препарирования, возникающая из-за вибрации бора, его давления на зуб, неприятный звук стоматологической установки, боязнь уколов – все это отражается на поведении пациента, становится причиной развития стоматофобий и несвоевременного визита к стоматологу. Посещение откладывается или вообще избегается, ухудшая здоровье полости рта, пока болезнь не вызовет осложнения.

Появление новых данных о строении твердых тканей зубов, механизмах реминерализации , имеющиеся современные пломбировочные материалы , в частности стеклоиономерные цементы, их модификации с двойным, тройным механизмами отверждения, позволяют обеспечить требуемую адгезию, прочность, эстетичность реставрации, что позволяет отклониться от классических правил препарирования кариозных полостей по Блэку, а именно: удалять только пораженные эмаль и дентин с максимальным сохранением здоровых тканей, создавать произвольные формы полостей во время препарирования, сохранять участки эмали без подлежащего дентина. Необходимость препарирования кариозной полости по принципу "расширение ради предупреждения" отпала [6].

Одним из вариантов альтернативного метода лечения патологии твердых тканей зуба, разработанный для «проблемных» пациентов и ситуаций – метод щадящего удаления некротизированных тканей ручными инструментами, которое всегда менее болезненно, чем препарирование с помощью вращающихся инструментов, с последующим пломбированием сформированной полости стеклоиономерными цементами – единственным материалом, решающий проблемы лечения деминерализованных зубных тканей [18, 19].

Литературные данные свидетельствуют, что около 95 % пациентов не боятся дальнейшего лечения зубов, тем самым обеспечивая меньшую стоматологическую тревожность. Также собственные данные клинического применения ручного препарирования позволяют судить о снижении количества нелеченных кариозных зубов: не наблюдается отказов от лечения за счет улучшения психоэмоционального состояния пациентов во время лечения (безболезненное удаление некротизированных твердых тканей зуба; отсутствие страха от проводимых стоматологических манипуляций) [18, 19].

Цель настоящего исследования: определение возможности применения лечения кариеса дентина у беременных женщин ручным методом.

Материал и методы. На кафедре терапевтической стоматологии БелМАПО были обследованы 31 беременная женщина, находившиеся на разных сроках беременности. В 18 случаях, что составило 58,1 %, кариозные зубы находились в стадии острого кариеса и имели незначительное входное отверстие в кариозную полость. Пациенты предъявляли жалобы на боль от термических раздражителей, быстро проходящую после их устранения. Дно кариозных полостей было размягчено и имело светло-коричневый оттенок. В 12 случаях (38,7 %) зубы имели широкое входное отверстие в кариозную полость, остатки пищи, болезненность при зондировании твердых тканей, что указывает на хронический процесс течения кариеса. В одном случае (3,2 %) кариес дентина не имел видимого входного отверстия, но ткани зуба были изменены (просвечивалась сквозь эмаль серая ткань дентина. Пациентка предъявляла жалобы на температурные раздражители, быстро проходящие после их устранения. Все пациенты были мотивированы, ознакомлены с методами препарирования, получено добровольное согласие. Препарирование кариозных полостей осуществлялось комплектом инструментов, позволяющим безболезненно удалять размягченные кариозные ткани (Инструкция МЗ РБ №83-0805 «Метод препарирования кариозных полостей зуба с использованием ручных инструментов», утвержденная 30.09.2005г.) с последующим пломбированием. Зуб, подлежащий лечению, изолировали ватными валиками, а предварительное очищение зуба проводили методом протирания ватным валиком, смоченным раствором 0,05 % хлоргексидина биглюконат. На первом этапе проводили расширение входа в зону поражения, удаление тонкого слоя деминерализованной эмали. Для сошлифовывания эмалевых краев использовали инструмент «напильник». В 4 случаях при невозможности сошлифовывания некротизированной эмали использовали высокоскоростной наконечник и алмазный бор. Движения при работе были прерывистые (остаточные обороты). С пациентами предварительно была проведена беседа для снижения стоматологической тревожности. На этапе удаления деструктурированного дентина сначала использовали ложкообразный инструмент, удаляющий размягченный дентин. Иссечение дентина проводили скользящими горизонтальными движениями. Начинали препарирование с более инфицированного участка – эмалево-дентинной границы, инструмент постепенно продвигали в направлении дна кариозной полости. Использовали визуальный контроль – стоматологическое зеркало. Для дальнейшего удаления мягкого пигментированного дентина со дна кариозной полости, снимающегося пластами, использовали трехлопастный экскаватор. В зависимости от размера полости применяли большой или малый многогранные экскаваторы. Завершали процесс обработки кариозной полости сглаживанием краев эмали. Для пломбирования полости использовали стеклоиономерные цементы (СИЦ) благодаря таким положительным

свойствам, как хорошая адгезия к тканям зуба, достаточная устойчивость к механическому воздействию, отсутствие токсичности. Содержание фтора обеспечивает кариеспрофилактический эффект, а хорошая биологическая совместимость современных цементов позволяет использовать их в качестве пломбы и прокладки одновременно. Отказов от лечения не было. Анестезия не использовалась.

Заключение. Опасное воздействие кариозного процесса в период развития беременнности указывает на необходимость лечения данного заболевания своевременно, что поможет избежать осложнений.

Беременность не следует рассматривать как абсолютную причину отсрочки требуемой стоматологической помощи.

Используемый альтернативный способ ручного препарирования кариозной полости позитивно воспринимается пациентами, так как препарирование дентина безболезненно или боль настолько незначительна, что анестезия не требуется, что важно в данной группе пациентов. Также данный метод препарирования твердых тканей позволяет избежать беременной женщине психоэмоционального напряжения при посещении стоматолога.

Следовательно, лечение кариеса зубов безопасно во время беременности, может проводиться в любом триместре и длительность манипуляций должна не превышать 25-30 минут.

Литература

1. Bamanikar, S. Knowledge, attitude and practice of oral and dental healthcare in pregnant women / S. Bamanikar, L.K. Kee // Oman Med J. –2013. – Jul. – Vol. 28 (4). – P. 91–228.

2. Проходная, В.А. Персонализация диагностики, мониторинга и профилактики стоматологических заболеваний у беременных женщин автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.14 / Виктория Александровна Проходная. – Краснодар, 2015. – 36 с.

3. Blumer, S. Periodontal health during pregnancy and the dental health of the child / [Text] S. Blumer, B. Peretz, L.Costa // Refuat Hapeh Vehashinayim. – 2015 Apr. – Vol. 32(2). – P. 28-31.

4. Pregnant women's oral hygiene knowledge and habits after the second millennium in South-East Hungary / [Text] E. Battancs, I. Gorzó, A. Pál, T. Novák, J. Eller, E.L Kókai, M. Radnai // Fogorv Sz. – 2011 Sep. – Vol. 104(3). – P. 75– 9.

5. Жаркова, О.А. Аспекты профилактики основных стоматологических заболеваний во время беременности / О.А. Жаркова, А.В. Дубовец, Д.Д. Полякова // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2014. – Т. 13. – № 4. – С. 126–132.

6. Луцкая, И.К. Терапевтическая стоматология / И.К. Луцкая. – Минск: Вышэйшая школа. – 2014. – 607 с.

7. Кравченко, О.В. Профилактика стоматологических заболеваний у беременных женщин с применением комбинированного препарата карбоната кальция и холекальциферола [Текст]: автореф. дис. ... канд.мед.наук: 14.00.21 / Оксана Викторовна Кравченко. – М., 2008. – 25 с.

8. The maternal socioeconomic status and the caries experience among 2–6 years old preschool children of Lucknow city, India / [Text] R. Narang, S. Saha, G.V. Jagannath, M. Kumari, S. Mohd // J Clin Diagn Res. – 2013 Jul. – Vol. 7(7). – P. 1511–3.

9. Кисельникова, Л.П. Стоматологический статус и профилактика стоматологический заболеваний у беременных / Л.П. Кисельникова, Н.С. Попова // Институт стоматологии. – 2011. – № 1. – С. 86–87.

10. Кузьмина, И.Н. Влияние комплекса лечебно-профилактических средств гигиены на состав микрофлоры зубодесневой борозды у беременных [Текст] / И.Н. Кузьмина, Е.Е. Ямщикова, Т.А. Смирнова // Dental Forum. – 2011. – No1(37). – С. 24–26.

11. Бахмудов, Б.Р. Алгоритм внедрения в клиническую практику этиологического лечения кариеса зубов у беременных женщин / Б.Р. Бахмудов, М.Б. Бахмудов, З.Б. Алиева. Сб. трудов конференции, посвященной 25-летию организации кафедры стоматологии ФПК и ППС. – Махачкала, 2010. – С. 64–68.

12. Калинина, О.В. Особенности формирования индивидуальной гигиенической программы профилактики стоматологических заболеваний у беременных: Автореферат диссертация кандидата

медицинских наук: 14.01.14./ О.В. Калинина. – Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. Санкт-Петербург, 2013. – 16 с.

13. Лукашевич, И.К., Горбунова, И.Л. Особенности течения кариеса зубов у беременных различного возраста / И.К. Лукашевич, И.Л. Горбунова // Acta Biomedica Scientifica. –2017. – Vol.2(3). – P. 23–26.

14. Данилова, М. А. Анализ состояния формирующихся тканей зубочелюстной системы при отягощенном течении антенатального периода развития (по данным морфометрических исследований) / М. А. Данилова, И. А. Захаров, Е. С. Патлусова // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2010. – № 1. – С. 44–51.

15. Юдина, Н.А. Новый интегральный показатель стоматологического статуса и его использование в научных исследованиях [Текст] / Н.А. Юдина, П.А. Леус // Институт стоматологии. – 2010. – No 1. – С. 86-87.

16. Хроническая инфекция полости рта как фактор риска преждевременных родов и низкого веса плода [Текст] / Н.Н. Триголос, И.В. Фирсова, Ю.А. Македонова, С.И. Ергиева // Фундаментальные исследования. – 2013. – No12. – С.85–88.

17. Алиев, Т.Я., Зейналов, Г.А. Особенности оказания стоматологической помощи беременным при кариесе зубов / Т.Я., Алиев, Г.А. Зейналов, // Современная стоматология. – 2019. – № 2. – С. 31–35.

18. Запашник, Т.А. Обоснование ручного препарирования / Т.А. Запашник // Луцкая И.К. Современные пломбировочные материалы и методы работы в восстановительной стоматологии. – Ростов н/Д: Феникс, 2008. – С.30–36.

19. Запашник, Т.А. Ручное препарирование в современной стоматологии / Т.А. Запашник, В.В. Горбачев, Д.В. Олиферко // Современная стоматология. – 2007. – № 3. – С. 55–58.

TIMELY TREATMENT OF DENTAL CARIES IN PREGNANT WOMEN

Glybovskaya T.A., Kravchuk I.V.

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education,
Minsk, Republic of Belarus

The existing high risk of dental diseases during pregnancy requires special attention to the provision of dental care. There are a number of reasons affecting increases in the intensity and prevalence of the carious process during pregnancy. The dangerous impact of the carious process during pregnancy indicates the need to treat this disease in a timely manner, which will help to avoid complications. The alternative method of manual preparation of the carious cavity used is positively perceived by patients, it avoids psychoemotional tension for a pregnant woman when visiting a dentist.

Keywords: caries, treatment, pregnancy, gentle preparation, hand instruments.

Поступила 14.09.2023

УДК [616.89-008-02:618.7]-082

АЛГОРИТМ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ С УЧЕТОМ ВЕРОЯТНОСТИ РАЗВИТИЯ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ И РАССТРОЙСТВ ПОВЕДЕНИЯ, СВЯЗАННЫХ С ПОСЛЕРОДОВЫМ ПЕРИОДОМ

Голубева Т.С.[1], Докукина Т.В.[2], Ткаченко О.В.[2], Курлович И.В.[1], Бондарь К.А.[1], Бондарь И.В.[1], Дударь Э.В.[1], Мартусевич А.В.[1]

[1] Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр психического здоровья»,
[2] Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
Минск, Республика Беларусь

Резюме. Разработан алгоритм оказания медицинской помощи женщинам на этапе прегравидарной подготовки, во время беременности, в послеродовом периоде с учетом определения вероятности развития психических расстройств и расстройств поведения, связанных с послеродовым периодом по результатам исследования нарушений иммунного статуса, дополнительных социальных и средовых факторов риска, психологической диагностики мышления.

Ключевые слова: психические расстройства послеродового периода, послеродовый психоз, оказание медицинской помощи

Введение. Относительно легкие психические расстройства (тревожные, депрессивные) встречаются приблизительно у 13 % родивших женщин. Тяжелые психические расстройства послеродового периода, в особенности расстройства психотического уровня – послеродовые психозы, не относятся к числу наиболее часто встречаемых психических расстройств. Однако значение их трудно переоценить в связи с теми серьезными последствиями и ущербом, который они могут нанести как здоровью матери, так и новорожденному. На современном этапе существует несколько гипотез развития тяжелых психических расстройств послеродового периода: изменения концентрации гормонов, отвечающих за репродуктивную функцию (эстроген, прогестерон), возникающие в материнском организме после родов, генетическая обусловленность, дисфункция иммунной системы, нарушения в процессах миелинизации, опосредованные дефектом иммунной системы [1–3]. Каждая из этих гипотез не отрицает другую и, вероятно, проясняет отдельные звенья патогенеза тяжелых психических расстройств послеродового периода. Вероятно сбой активности регуляторных Т-клеток у женщин с риском тяжелых психических расстройств послеродового периода может быть ассоциирован с поврежденной экспрессией белка CCN3 в мозге и впоследствии с понижением уровня миелинизации в кортикальных и лимбических областях мозга, демонстрирующих высочайшую экспрессию CCN3 и высокую доступность для влияния регуляторных Т-клеток [4,5]. В последние пять лет как причина тяжелых психических расстройств послеродового периода стал обсуждаться также нераспознанный аутоиммунный энцефалит [6–8].

Проведение данного исследования было направлено на получение новых научных данных о роли аутоиммунных процессов, вирусных инфекций, нарушений в процессах миелинизации в патогенезе психических расстройств послеродового периода.

Цель работы: разработать алгоритм оказания медицинской помощи женщинам на этапе прегравидарной подготовки, во время беременности, в послеродовом периоде с учетом вероятности развития психических расстройств и расстройств поведения, связанных с послеродовым периодом.

Материалы и методы. Основная группа (I группа) – пациентки 18–45 лет, поступающие на стационарное лечение в РНПЦ психического здоровья в связи с психическими расстройствами послеродового периода (код по МКБ 10: F 53.1), которые получали лечение согласно клиническому протоколу.

Группа сравнения (II группа) пациентки 18–45 лет, поступающие на стационарное лечение в РНПЦ психического здоровья в связи с первым в жизни психотическим эпизодом (код по МКБ 10: F 23.0, F 23.1, F 23.2, F 23.3), 18–45 лет, которые получали лечение, согласно клиническому протоколу.

Всем включенным в исследование пациентам проводилось:

– клиническое интервью, сбор анамнеза, наблюдение, консультации узкими специалистами;

– рутинная психодиагностика и оценка нейропсихологического профиля в динамике;

– лабораторные исследования: уровень интерлейкинов -1, 6, 12, В-лимфоцитов, Т-хелперов и Т-супрессоров.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью вычисления параметров описательной статистики, Хи-квадрат критерия для распределения 2х2 для установления взаимосвязи, U-критерия Манна-Уитни, критерий Краскела-Уоллиса для независимых выборок для выявления различий. В качестве методов математической обработки данных были выбраны непараметрические, так как большинство переменных были распределены по отличному от нормального распределению. Статистический анализ проводился с помощью программного пакета Statistica 6.0.

Критерии исключения из исследования: отказ от участия в исследовании, острые инфекционные заболевания в период стационарного лечения (совпадающие по времени с психотической симптоматикой), органические психические расстройства, выявленные до настоящего эпизода.

Результаты и их обсуждение. Численность основной группы составила 33 пациентки, группы сравнения – 71 пациентка. Средний возраст пациенток основной группы составил 30,1 ± 4,38 лет, группы сравнения – 31,18 ± 7,4 года.

Обнаружено, что тяжелые психические расстройства послеродового периода (ТПРПП) чаще наступали после первых родов (54,6 %), наиболее часто – после второй беременности (42,4 %) у женщин с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом (56,5 %), осложненным течением настоящей беременности (60,6 %) и родов (36,4 %). Более половины пациенток с послеродовым психозом (ПП) подвергались воздействию стрессовых факторов во время беременности (51,5 %). Около трети пациенток с ПП (33,3 %) ранее обращались за психиатрической помощью, при этом 15,2 % от всех пациенток основной группы получали лечение в психиатрическом стационаре именно в связи с ПП после предыдущих родов. Чаще всего психические расстройства у женщин основной группы возникали в первые 14 дней после родов (51,5 %). В наследственном анамнезе пациенток основной группы чаще присутствовала зависимость от алкоголя ($p<0,01$).

У пациенток с ПП значительно чаще, чем в группе сравнения, отмечалась кратковременное течение психоза: у 21,2 % пациенток общая длительность расстройств не превышала 30 суток, в то время как среди пациенток с первичными психозами столь кратковременные расстройства встречались лишь в 4,2 % случаев (p<0,001). В клинической картине ПП наиболее часто встречался аффективный синдром (39 %), в то время как для первичных психозов был более характерен параноидный синдром (46,4 %), (p<0,05). Кататонический синдром встречался только у пациенток с ТПРПП (6,0 %).

У женщин с ПП выявлено (таблицы 1, 2):

– значимое повышение содержания ИЛ 1β – 8,19 [3;88; 12,42] пг/мл и ИЛ 6 – 31,23 [18,23; 44,49] пг/мл по сравнению с показателями нормы для популяции – до 5,0 пг/мл и до 7,0 пг/мл соответственно, а также дефицит секреции ИЛ 12 – 1,83 [1,29; 2,53] пг/мл, что свидетельствует о вовлечении иммунных механизмов в патогенез развития психических расстройств послеродового периода, изменении механизмов инициации Т-клеточного ответа, связанного с нарушением цитокинсекреторной активности антигенпрезентирующей системы;

– относительно низкое содержание цитотоксических Т-лимфоцитов 0,31 [0,34; 0,45] × 10^9/л, а также значимо более низкое абсолютное и относительное содержание естественных киллеров – 0,112 [0,095; 0,210] × 10^9/л, или 9,2 [6,3; 12,4] %, по сравнению с содержанием у пациенток с психотическими расстройствами без симптомов – 0,17 [0,13; 0,26] × 10^9/л и 10,3 [7,4; 14,5] % и с симптомами шизофрении – 0,184 [0,175; 0,291] × 10^9/л и 14 [9,7; 21,2] %, H=7,61, p =0,0472 и H=11,2, p=0,015 соответственно;

– статистически значимое снижение абсолютного и относительного содержания В-лимфоцитов – 0,11 [0,08; 0,14] × 10^9/л, или 7,56 [4,7; 9,3] %, по сравнению с содержанием у пациенток с психотическими расстройствами без симптомов – 0,15 [0,1; 0,23] × 10^9/л и 9,7 [7,3; 11,4] % и с симптомами шизофрении – 0,14 [0,12; 0,17] × 10^9/л и 9,2 [7,8; 13,6] %, H=9,12, p =0,0436 и H=8,65, p=0,047 соответственно, а также по сравнению со значением нормы для популяции с выхождением значений нижнего квартиля за нижнюю границу референтного интервала для здоровых женщин.

Таблица 1 – Показатели иммунограммы у пациентов исследуемых групп, Median [IQR]

Показатели иммунограммы	F23.0 (n=37)	F23.1 (n=15)	F23.3 (n=11)	F53.1 (n=28)	p-value
B-cell (CD3-, CD19+), %	9,7 [7,1; 11,4]	9,2 [7,7; 13,5]	10,7 [6,4; 12,2]	7,58 [4,6; 9,3]*	H=8,06, p=0,0448
B-cell (CD3-, CD19+), абс	0,14 [0,13; 0,24]	0,14 [0,1; 0,19]	0,11 [0,11; 0,18]	0,09 [0,07; 0,15]*	H=8,13, p=,0433
T-cell (CD3+, CD19-), %	75,6 [71,1; 81,1]	72,6 [68,4; 76,1]	78,7 [73,5; 82,3]	80,9 [78,3; 85,2]*	H=13,61, p=0,004
T- cell (CD3+, CD19-), абс	1,27 [0,94; 1,61]	1,24 [0,85; 1,42]	1,22 [0,75; 1,43]	1,16 [0,98; 1,34]	H=0,97, p=0,807
T-help (CD3+, CD4+), %	47,4 [42,3; 51,7]	44,6 [40,3; 50,5]	48,4 [41,3; 54,2]	48,5 [43,2; 51,5]	H=0,89, p=0,825

Продолжение таблицы 1

Показатели иммунограммы	F23.0 (n=37)	F23.1 (n=15)	F23.3 (n=11)	F53.1 (n=28)	p-value
T-help (CD3+, CD4+), абс	0,81 [0,62; 0,95]	0,72 [0,56; 0,89]	0,63 [0,49; 0,83]	0,69 [0,54; 0,87]	H=4,02, p=0,2597
T-cytotox (CD3+, CD8+), %	23,2 [19,3; 26,7]	24,5 [21,3; 27,2]	23,1 [22,0; 31,4]	25,2 [23,1; 37,1]	H =4,87, p=0,1819
T-cytotox (CD3+, CD8+), абс	0,34 [0,32; 0,41]	0,38 [0,272; 0,553]	0,31 [0,22; 0,53]	0,31 [0,34; 0,45]	H =0,55, p=0,909
IRI, иммуно-регуляторный индекс (CD4/CD8)	2,2 [1,6; 2,7]	2,0 [1,52; 2,43]	2,19 [1,31; 2,45]	1,72 [1,57; 2,67]	H =1,31, p=0,725
NK-cell (CD3- CD16+ CD56+), %	10,1 [7,1; 14,8]	15,2 [9,7; 21,3]	8,12 [4,53; 12,8]	9,12 [6,21; 12,8]*	H =7,59, p=0,0452
NK-cell (CD3- CD16+ CD56+), абс	0,17 [0,1; 0,27]	0,17 [0,176; 0,29]	0,11 [0,059; 0,15]	0,12 [0,094; 0,200]*	H=10,22, p=0,0168

Примечание * – статистическая значимость различий между группами – p<0,05 по критерию Kruskal-Wallis H -test.
F53.1 – психические расстройства и расстройства поведения, связанные с послеродовым периодом;
F23.0 – острое полиморфное психотическое расстройство без симптомов шизофрении;
F23.1 – острое полиморфное психотическое расстройство с симптомами шизофрении;
F23.3 – другие острые преимущественно бредовые психотические расстройства;
IQR – interquartile range, межквартильный размах.

Таблица 2 – Цитокиновый профиль пациентов исследуемых групп, Median [IQR]

Интерлейкины	F23.0 (n=39)	F23.1 (n=16)	F23.3 (n=12)	F53.1 (n=28)	p-value
IL 1β, пг/мл	9,01 [5,20; 15,50]	5,87 [3,87; 10,7]	8,21 [4,67; 45,42]	8,19 [3;88; 12,42]*	H=7,01, p=0,047
IL 6, пг/мл	19,32 [16,06; 33,67]	21,49 [16,93; 38,85]	17,59 [14,11; 21,28]	31,23 [18,23; 44,49]*	H=6,17, p=0,032
IL 12, пг/мл	1,52 [1,29; 2,15]	1,84 [1,19; 1,94]	1,42 [1,36; 2,62]	1,83 [1,29; 2,53]*	H=11,23, p=0,021

Примечание * – статистическая значимость различий между группами – **p<0,05** по критерию Kruskal–Wallis H -test.
F53.1 – психические расстройства и расстройства поведения, связанные с послеродовым периодом;
F23.0 – острое полиморфное психотическое расстройство без симптомов шизофрении;
F23.1 – острое полиморфное психотическое расстройство с симптомами шизофрении;
F23.3 – другие острые преимущественно бредовые психотические расстройства;
IQR – interquartile range, межквартильный размах.

Рецидив психического расстройства после выздоровления в группе сравнения возникал несколько чаще – 25,2 % (18 случаев), чем в основной группе 15,0 % (5 случаев), но разница не была статистически значимой (p > 0,05). В течение 1 года после выписки из психиатрического стационара в основной группе возобновились симптомы психического расстройства в 4 случаях (12,0 %), в группе сравнения – в 15 случаях (21,0 %), (p > 0,05). В основной группе в течение 1 года после выписки значительно больше пациенток расценивали свое состояние как отличное на фоне

приема поддерживающего лечения: 10 (30.3 %), чем в группе сравнения – 2 (2,8 %), ($p<0,05$). При изучении катамнеза основной группы выявлен случай суицида. У женщин основной группы, имевших в наследственном анамнезе депрессию, чаще наступало обострение психических расстройств и время от первой до повторной госпитализации было короче.

По результатам нейропсихологического обследования у женщин с ПП были более выражены: истощаемость внимания, уровень снижения кратковременной слухоречевой памяти, тактильного предметного гнозиса и общей оценки нейропсихологического профиля. По значительному большинству выделенных для исследования когниций более частое снижение психических функций наблюдалось именно у женщин с послеродовыми психическими расстройствами, хотя они и имели незначительный характер, но стабильно проявлялись. Психодиагностическое и нейропсиходиагностическое исследование в динамике (через 12 месяцев после выписки из психиатрического стационара) не выявило статистически значимых различий в группах.

Различия в наследственном анамнезе, а также в клинической картине психоза у пациенток изученных групп, катамнестические данные свидетельствуют в пользу соотнесения послеродовых психозов с расстройствами биполярного спектра. Угнетение гуморального звена иммунитета и его связь с тяжестью протекания ПП, снижение уровня интерлейкина 1α и повышение интерлейкина 1β, дефицит секреции ИЛ 12 может свидетельствовать в пользу активного участия иммунной дисрегуляции в генезе тяжелых психических расстройств послеродового периода.

На основе выявленных факторов разработан алгоритм оказания медицинской помощи женщинам на этапе прегравидарной подготовки, во время беременности, в послеродовом периоде с учетом определения вероятности развития психических расстройств и расстройств поведения, связанных с послеродовым периодом по результатам исследования нарушений иммунного статуса, дополнительных социальных и средовых факторов риска, психологической диагностики мышления.

Таблица 3 – Бальная шкала оценки вероятности развития психических расстройств и расстройств поведения, связанных с послеродовым периодом

Показатель	Значение	Баллы	Вероятность развития психических расстройств и расстройств поведения, связанных с послеродовым периодом
Иммунный статус			
Относительное содержание В-лимфоцитов	≤ 8 %	1	Сумма баллов: 0–3 балла – низкая 4–6 баллов – средняя 7 баллов и выше – высокая
Абсолютное содержание В-лимфоцитов	$\leq 0,12\times10^9$/л	1	
Абсолютное содержание естественных киллерных клеток (CD3+ CD56+NK)	$\leq 0,12\times10^9$/л,	1	
Концентрация IL-1β	≥ 8,2 пг/мл,	2	
Концентрация IL- 6	≥ 31,0 пг/мл	2	
Концентрация IL-12p70	≤ 1,8 пг/мл	2	

Продолжение таблицы 3

<table>
<tr><td colspan="4">Дополнительные соматические и социальные факторы риска</td></tr>
<tr><td>Отягощенный семейный и социальный анамнез, наличие средовых и профессиональных триггеров;</td><td>есть</td><td>2</td><td rowspan="6">Сумма баллов:
0 баллов – низкая
2–4 балла – средняя
6 баллов и выше – высокая</td></tr>
<tr><td>Отсутствие социальной поддержки при низком социально-экономическом статусе и финансовых трудностях;</td><td>есть</td><td>2</td></tr>
<tr><td>Подростковая беременность, физическое или сексуальное насилие в анамнезе;</td><td>есть</td><td>2</td></tr>
<tr><td>Тяжелая соматическая патология, травматические повреждения и нейроинфекции в анамнезе;</td><td>есть</td><td>2</td></tr>
<tr><td>Перенесенная новая коронавирусная инфекция COVID-19 (SARS-CoV-2) в тяжелой форме;</td><td>есть</td><td>2</td></tr>
<tr><td>Гипотиреоз, гипофункция щитовидной железы</td><td>есть</td><td>2</td></tr>
<tr><td colspan="4">Психологическая диагностика мышления</td></tr>
<tr><td>Методика «Исключение лишнего»</td><td>Выполнение менее 2/3 объема заданий по тесту, но более 1/2</td><td>1</td><td rowspan="3">Сумма баллов
по всем трем тестам:
1–3 балла – низкая
4–7 баллов – средняя
8 баллов и выше – высокая</td></tr>
<tr><td>Методика «Классификация предметных изображений К. Гольдштейна»</td><td>Выполнение менее 1/2 объема заданий по тесту, но более 1/3</td><td>2</td></tr>
<tr><td>Методика «Пиктограммы» А.Р. Лурия</td><td>Выполнение менее 1/3 объема заданий по тесту</td><td>3</td></tr>
<tr><td colspan="3">Всего по результатам определения нарушений иммунного статуса, дополнительных социальных и средовых факторов риска, психологической диагностики мышления</td><td>Сумма баллов:
0–6 баллов – низкая
7–17 балл – средняя
18 балла и выше – высокая</td></tr>
<tr><td colspan="4">Полная нейропсихологическая диагностика</td></tr>
<tr><td>Исследования внимания</td><td rowspan="3">Выполнение менее 2/3 объема заданий по тесту, но более 1/2</td><td rowspan="3">1</td><td rowspan="8">Сумма баллов
по всем восьми тестам:
1–8 баллов – низкая
9–17 баллов – средняя
18 баллов и выше – высокая</td></tr>
<tr><td>Исследование памяти</td></tr>
<tr><td>Исследование зрительного гнозиса</td></tr>
<tr><td>Исследование праксиса</td><td rowspan="3">Выполнение менее 1/2 объема заданий по тесту, но более 1/3</td><td rowspan="3">2</td></tr>
<tr><td>Исследование неречевого слухового гнозиса</td></tr>
<tr><td>Исследование тактильного гнозиса</td></tr>
<tr><td>Исследование импрессивной и экспрессивной речи</td><td rowspan="2">Выполнение менее 1/3 объема заданий по тесту</td><td rowspan="2">3</td></tr>
<tr><td>Исследование интеллектуальной и мыслительной деятельности</td></tr>
<tr><td colspan="3">Итого с учетом полной нейропсихологической диагностики</td><td>Сумма баллов:
0–14 баллов – низкая
15–34 баллов – средняя
35 баллов и выше – высокая</td></tr>
</table>

В случае средней вероятности развития психических расстройств и расстройств поведения, связанных с послеродовым периодом, по результатам определения нарушений иммунного статуса, дополнительных социальных и средовых факторов риска, психологической диагностики мышления необходимо проведение полной нейропсихологической диагностики. При повышении суммарного риска после ее проведения следует направить пациентку врачом иной специальности на консультацию к врачу-психиатру-наркологу, врачу-психотерапевту.

В случае высокой вероятности развития психических расстройств и расстройств поведения, связанных с послеродовым периодом, по результатам определения нарушений иммунного статуса, дополнительных социальных и средовых факторов риска, психологической диагностики мышления следует направить пациентку врачом иной специальности на консультацию к врачу-психиатру-наркологу, врачу-психотерапевту.

Заключение. По сравнению со значениями нормы для взрослого населения – до 5 пг/мл – у женщин с психическими расстройствами послеродового периода выявлено значимо более высокое содержание ИЛ 1β – 18,19 [3,88; 12,42] пг/мл, что свидетельствует о хронических воспалительных изменениях в тканях, поскольку основными клетками, где происходит образование ИЛ 1β, являются макрофаги и дендритные клетки различных тканей. Избыточное образование ИЛ 1β сопутствует развитию аутоиммунного воспаления. Провоспалительный эффект ИЛ 1β реализуется как на местном, так и на системном уровне, что сопровождается образованием других цитокинов, активацией лейкоцитов, активацией и выбросом в кровоток белков острой фазы, в том числе сывороточного амилоида А, усилением адгезии тромбоцитов к эндотелию, замедлением тока крови и тромбообразованием. Также на местном уровне ИЛ 1β участвует в процессе заживления ткани после воспаления путём активации клеток соединительной ткани – фибробластов. На системном уровне ИЛ 1β обеспечивает передачу сигналов между нервной, нейроэндокринной и иммунной системами, участвует в синтезе гормонов гипоталамуса и гипофиза, а также подавляет секрецию пролактина, что важно для формирования доминанты материнства, регулирует поведенческие реакции человека и его сон.

Содержание ИЛ 6 у женщин с психическими расстройствами послеродового периода составило 31,23 [18,23; 44,49] пг/мл, что также значимо выше показателя нормы для популяции – до 7,0 пг/мл, и является промежуточным значением между состоянием иммунологического благополучия и цитокиновым штормом. Значение соответствует интервалу 7,1–55 пг/мл, что свидетельствует о наличии воспаления, контролируемого иммунной системой, которое может быть, как инфекционной, так и аутоиммунной этиологии. Учитывая синтез данного интерлейкина иммунными и эпителиальными клетками, а также клетками центральной нервной системы при воспалении, травмах, бактериальных инфекциях, гипоксии, можно сделать вывод о наличии подобных изменений в тканях головного мозга у женщин с психическими расстройствами послеродового периода.

Содержание ИЛ 12 у женщин с психическими расстройствами послеродового периода составило 1,83 [1,29; 2,53] пг/мл. Учитывая, что ключевая роль ИЛ 12 состоит в индукции иммунных ответов и формировании аутоиммунитета, неконтролируемый синтез, равно как и выраженный дефицит ИЛ 12 может вызвать чрезмерную активацию клеточно-опосредованного иммунного ответа с развитием аутоиммунной патологии.

Таким образом, установленный дефицит секреции ИЛ 12 в условиях гиперпродукции ИЛ 1β и ИЛ 6 позволяет предположить о сбое механизмов инициации Т-клеточного ответа, связанном с нарушением цитокинсекреторной активности антигенпрезентирующей системы. Угнетение гуморального звена иммунитета и его связь с тяжестью протекания ПП, повышение уровня интерлейкина 1β, интерлейкина 6, дефицит секреции ИЛ 12 может свидетельствовать в пользу активного участия иммунной дисрегуляции в генезе тяжелых психических расстройств послеродового периода.

По результатам нейропсихологического обследования у женщин с ПП были более выражены: истощаемость внимания, уровень снижения кратковременной слухоречевой памяти, тактильного предметного гнозиса и общей оценки нейропсихологического профиля. По значительному большинству выделенных для исследования когниций более частое снижение психических функций наблюдалось именно у женщин с послеродовыми психическими расстройствами, хотя они имели незначительный характер, но стабильно проявлялись. Различия в наследственном анамнезе, а также в клинической картине психоза у пациенток изученных групп, катамнестические данные свидетельствуют в пользу соотнесения послеродовых психозов с расстройствами биполярного спектра.

Разработанный алгоритм оказания медицинской помощи женщинам на этапе прегравидарной подготовки, во время беременности, в послеродовом периоде с учетом вероятности развития психических расстройств и расстройств поведения, связанных с послеродовым периодом направлен на снижение частоты развития и степени тяжести психических расстройств послеродового периода.

Литература

1. Fuste, M. Brain structure in women at risk of postpartum psychosis: an MRI study / M. Fuste // Transl. Psychiatry. – 2017, Vol. 7. – P. 1286–1294.

2. Giordano, A. SA86. Neuroinflammation in puerperal psychosis: the relationship between myelin content and peripheral inflammatory markers / A. Giordano // Scizophr. Bull. – 2017. – Vol.43, (Suppl. 1). – P. 144.

3. Driscoll, K.E. Mood symptoms in pregnant and postpartum women with bipolar disorder: a naturalistic study / K.E. Driscoll // Bipolar Disord. – 2017. – Vol. 19. – P.295–304.

4. Dombrovski, Y. Regulatory T cells promote myelin regeneration in the central nervous system / Y. Dombrovski // Nat. Neurosci. – 2017. – Vol. 20. – P. 674–680.

5. Humby, T. A pharmacological mouse model suggests a novel risk pathway for postpartum psychosis / T. Humby // Psychoneuroendocrinology. – 2016. – Vol. 74. – P. 363–370.

6. Davis, W. Understanding the pathophysiology of postpartum psychosis: challenges and new approaches / W. Davis // World J. Psychiatry. – 2017. – Vol.7. P. 77–88.

7. Turne, C.A. Connective tissue growth factor is a novel prodepressant / C.A. Turner // Biol. Psychiatry. – 2018. – Vol. 84. – P. 555–562.

8. Autoimmune encephalitis in postpartum psychosis / V. Bergink [et al.] // Am. J. Psychiatry. – 2015. – Vol. 172 (9). – P. 901–908.

ALGORITHM FOR PROVIDING MEDICAL ASSISTANCE, TAKING INTO ACCOUNT THE PROBABILITY OF DEVELOPMENT OF MENTAL AND BEHAVIORAL DISORDERS ASSOCIATED WITH THE POSTPARTUM PERIOD

Golubeva T.S.[1], Dokukina T.V.[1], Tkachenko O.V.[2], Kurlovich I.V.[2], Bondar K.A.[1], Bondar I.V.[1], Dudar E.V.[1], Martusevich A.V.[1]

[1] State Institution «Republican Scientific and Practical Center for Mental Health»,
[2] State Institution «Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child»,
Minsk, Republic of Belarus

An algorithm has been developed for providing medical care to women at the stage of preconception preparation, during pregnancy, in the postpartum period, taking into account the determination of the probability of developing of mental disorders and behavioral disorders associated with the postpartum period based on the results of the study of immune status, additional social and environmental risk factors, psychological diagnostics of thinking.

Keywords: mental disorders of the postpartum period, postpartum psychosis, medical care.

Поступила 15.10.2023

УДК 618.36-007.274:618.2

ПРИРАЩЕНИЕ ПЛАЦЕНТЫ: ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ, АКУШЕРСКИЕ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ

Гошкевич Е.А.[1], Пересада О.А.[2], Ващилина Т.П.[1]

[1] Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
[2] Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Проведен сравнительный анализ течения беременности, акушерских и перинатальных исходов у 30 женщин с приращением плаценты в рубец матки. Установлено, что женщины с приращением плаценты в анамнезе имеют высокий удельный вес заболеваний мочевыделительной системы – 46,7 %. Родоразрешение осуществлялось с применением и без применения рентгенэдоваскулярных технологий. Объем кровопотери при родоразрешении с использованием рентгенэндоваскулярных технологий статистически значимо меньше (p=0,000081), чем без их использования. Женщины с приращением плаценты, течение беременности которых осложнилось кровотечением, значительно чаще были родоразрешены в экстренном порядке без применения рентгенэндоваскулярных технологий. Срок беременности

при экстренном родоразрешении был меньше, чем при родоразрешении в плановом порядке, что повышает риск перинатальных осложнений.

Ключевые слова: приращение плаценты, кесарево сечение, рентгенэндоваскулярные технологии.

Введение. Одной из актуальных проблем современного акушерства является проблема ведения беременности у женщин с рубцом матки после кесарева сечения. По данным государственной отчетности, частота кесарева сечения неуклонно растет в течение последних десятилетий и в 2022 году достигла в Республике Беларусь 33,8 %.

Неминуемым следствием высокой частоты оперативного родоразрешения является увеличение распространенности патологической инвазии ворсин хориона, следствием которого является приращение плаценты у беременных с рубцом матке [1, 4]. Женщины с приращением плаценты относятся к группе высокого риска не только по массивным акушерским кровотечениям, но и по разрыву матки, травме мочевого пузыря или мочеточников во время операции кесарево сечение [2].

В настоящее время приращение плаценты встречается с частотой 2–6‰, сочетается с её предлежанием в 75–90 % случаев, что повышают риск материнской смертности и количество случаев критических акушерских состояний («Near miss») вследствие профузного кровотечения с массивной кровопотерей [3, 4].

В то же время сохранение матки в процессе оперативных родов возможно посредством выполнения метропластики при условии использования технологий, обеспечивающих минимизацию кровопотери [1,2].

Цель работы: провести сравнительный анализ течения беременности и исходы родов у женщин с приращением плаценты, родоразрешенных с применением и без применения рентгенэдоваскулярных технологий.

Материалы и методы. Был проведен анализ анамнеза, течения беременности, исходов беременности и родов, состояния здоровья у 30 женщин с приращением плаценты и их детей при рождении. Женщины были разделены на две группы: в группу 1 вошли 15 женщин с приращением плаценты, которые были родоразрешены с применением ренткенэндоваскулярных технологий (далее – РЭТ), в группу 2 – 15 женщин с приращением, без применения РЭТ.

Применение РЭТ осуществлялось в государственном учреждении «Минский научно-практический центр «Хирургии, трансплантологии и гематологии» и государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр «Кардиология». Женщинам с приращением плаценты (группа 2) медицинская помощь без применения РЭТ при родоразрешении оказывалась в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя». Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, антропометрическим данным. Наличие врастания плаценты было подтверждено гистологически.

Статистическую обработку материала выполнили с использованием статистической программы «STATISTICA 10». Определяли удельный вес (%), 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 $\chi 2$. Статистически значимыми принимали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

Таблица 1 – Возраст и антропометрические показатели беременных женщин исследуемых групп, Me (Q_1–Q_3)

Показатели	Группа 1 (n=15), %	Группа 2 (n=15), %	Статистическая значимость различий
Возраст, года	32 (30–33)	33 (29–36)	U=103; p=0,71
Рост, см	162 (157–165)	166 (156–170)	U=111; p=0,96
Масса тела до беременности, кг	60 (55–66)	60 (52–67)	U=101; p=0,65
ИМТ до беременности	22,0 (20,3–24,4)	22,6 (20,1–26,7)	U=107; p=0,68
Прибавка массы тела за беременность, кг	11 (6–13)	7 (5–10)	U=66,5; p=0,16
Временной интервал между последним кесаревым сечением и настоящей беременностью, года	3 (2–4)	3 (1–5)	U=111; p=0,98

Женщины группы исследования не имели статистически значимых различий по прибавке массы тела до беременности и временному интервалу между последним кесаревым сечением и настоящей беременностью.

Все женщины группы исследования были повторнобеременными и повторнородящими, особенности акушерско-гинекологического анамнеза представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Структура особенностей акушерско-гинекологического анамнеза, абс.число (%)

Особенности акушерско-гинекологического анамнеза у пациентов с аномалиями инвазии плаценты	Группа 1 (n=15), %	Группа 2 (n=15), %	Статистическая значимость различий
Одно кесарево сечение	2 (13,3)	5 (33,3)	χ^2 = 1,7, p>0,05
Два кесаревых сечения	7 (46,7)	4 (26,7)	χ^2 = 1,35, p>0,05
Три кесаревых сечения	5 (33,3)	5 (33,3)	χ^2 = 0,0, p>0,05
Четыре кесарева сечения	1 (6,7)	1 (6,7)	χ^2= 0,0, p>0,05
Преждевременные роды	4 (26,7)	6 (40,0)	χ^2 = 0,6, p>0,05
Вакуум аспирация	6 (40,0)	0	–
Медицинский аборт	0	3 (20,0)	–
Неразвивающаяся беременность	6 (40,0)	2 (13,3)	χ^2 = 2,7, p>0,05
Самопроизвольный выкидыш	5 (33,3)	3 (20,0)	χ^2 = 0,7, p>0,05
Внематочная беременность	1 (6,6)	0	–
Антенатальная гибель плода	0	1 (6,7)	–
Беременность по счету	4 (3 – 5)	3 (3 – 4)	U=83,5; p=0,24
Число родов в анамнезе	2 (2 – 3)	2 (1 – 3)	U=96,5; p=0,52

В таблице 3 представлены результаты наличия у женщин групп исследования сопутствующих соматических и гинекологических заболеваний.

Таблица 3 – Распределение беременных женщин групп исследования по наличию соматических и гинекологических заболеваний, абс. число (%)

Показатели	Группа 1 (n=15), %	Группа 2 (n=15), %	Статистическая значимость различий
Заболевания сердечно-сосудистой системы (ПМК, варикозная болезнь, железодефицитная анемия)	7 (46,7)	4 (26,7)	χ^2 = 1,3, p>0,05
Эндокринные заболевания (сахарный диабет (прегестационный или гестационный), гипотиреоз)	2 (13,3)	3 (20,0)	χ^2 = 1,2, p>0,05
Хронические заболевания ЛОР-органов и верхних дыхательных путей	2 (13,3)	1 (6,7)	χ^2 = 0,64 p>0,05
Заболевания желудочно-кишечного тракта	3 (20,0)	1 (6,7)	χ^2 = 1,2, p>0,05
Заболевания мочевыделительной системы	7 (46,7)*	2 (13,3)	χ^2 = 4,0, p<0,05
Заболевания глаз (миопия)	3 (38,8)	5 (33,3)	χ^2 = 0,7 p>0,05
Наследственная тромбофилия	2 (13,3)	0	–
Воспалительные заболевания женских тазовых органов в анамнезе	2 (13,3)	0	–
Невоспалительные заболевания в анамнезе (эрозия, дисплазия шейки матки, миома матки, кисты яичников)	1 (6,7)	4 (26,7)	χ^2 = 2,2, p>0,05

Примечание – «*» статистически значимые различия в группах, p<0,05

Из анамнеза у женщин групп исследования диагностировались единичные случаи невоспалительных гинекологических заболеваний, такие как миома матки, эрозия шейки матки, кисты яичника. Среди соматических заболеваний в группе 1 первое место занимали заболевания сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем по 7 (46,7 %) случаев, однако статистически значимые различия между группами были отмечены только по количеству случаев среди заболеваний мочевыделительной системы: 7 (46,7 %) случаев в группе 1 против 2 (13,3 %) случаев в группе 2 (p<0,05).

Распределение пациенток исследуемых групп по наличию осложнений в течение беременности представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Распределение пациенток исследуемых групп по наличию осложнений беременности, абс. число (%)

Показатели	Группа 1 (n=15), %	Группа 2 (n=15), %	Статистическая значимость различий
Угроза прерывания беременности 1 триместр	6 (40,0)	5(33,3)	χ^2 = 0,1, p>0,05
Гестационный сахарный диабет	1 (6,7)	1 (6,7)	χ^2 = 0,0, p>0,05
Гестационная артериальная гипертензия	0	2 (13,3)	–

Продолжение таблицы 4

Показатели	Группа 1 (n=15), %	Группа 2 (n=15), %	Статистическая значимость различий
Фетоплацентарные нарушения с/без задержки роста плода	1 (6,7)	0	–
Маловодие	0	2 (13,3)	–
Кровотечение	2 (13,3)*	10 (66,7)	χ^2 = 8,9, p<0,01
Разрыв матки по рубцу	0	1 (6,7)	–
Антенатальная гибель плода	0	1 (6,7)	–
Инфекционные осложнения во время беременности, острые респираторные заболевания, Covid-19	4 (26,7)	2 (13,3)	χ^2 = 0,8, p>0,05

Примечание – «*» статистически значимые различия в группах, p<0,05.

У женщин группы 2 значительно чаще (χ^2 = 8,9, p<0,01) течение беременности осложнялось кровотечением – 10 (66,7 %) случаев, по сравнению с группой 1 – 2 (13,3 %) случая, что потребовало экстренного родоразрешения.

Среди интраоперационных характеристик исследуемых групп оценивали: срок беременности при родоразрешении, экстренность родоразрешения, выполнение донного или корпорального кесарева сечения, объем кровопотери, длительность и объем хирургического вмешательства (ампутация матки, экстирпация матки, органосохраняющая операция (метропластика), степень инвазии плаценты в органы малого таза женщины). Характеристика хирургического вмешательства у женщин групп исследования представлена в таблице 5.

Таблица 5 – Показатели при родоразрешении, Me (Q1–Q3) или абс. число (%)

Показатель	Группа 1 (n=15)	Группа 2 (n=15)	Статистическая значимость различий
Срок родоразрешения, дней	249 (235–253)	229 (213–248) *	U=63,5; p=0,04
Преждевременные роды	13 (66,7)	14 (93,3)	χ^2 = 0,4 p>0,05
Экстренное родоразрешение	2 (13,3)	11 (73,3) *	χ^2 = 11,0, p<0,001
Донное кесарево сечение	1 (6,7)	3 (20,0)	χ^2 = 1,2, p>0,05
Корпоральное кесарево сечение	14 (93,3)	12 (80,0)	χ^2 = 1,2 p>0,05
Интраоперационная кровопотеря, мл	1000 (800 – 1500)*	2800 (2500 – 3500)	U=17; p=0,000081
Длительность операции, мин	135 (95 – 145)	153 (136 – 193)	U=91; p=0,38
Прорастание плаценты в заднюю стенку мочевого пузыря	6 (40,0)	3 (20,0)	χ^2 = 1,3, p>0,05
Экстирпация матки	3 (20,0)	2 (13,3)	χ^2 = 0,2, p>0,05
Ампутация матки	4 (26,7)	9 (60,0)	χ^2 = 3,4, p>0,05
Метропластика; Метропластика со стерилизацией	8 (53,3) 7 (46,7)	4 (26,7) 3 (20,0)	χ^2 = 2,2, p>0,05 χ^2 = 1,1, p>0,05
Дренирование брюшной полости	12 (80,0)	13 (86,7)	χ^2 = 0,82 p>0,05

Примечание – «*» статистически значимые различия в группах, p<0,05

Характеристики хирургического вмешательства при родоразрешении женщин путем операции кесарево сечение с применение и без применения рентгенэндоваскулярных технологий имели статистически значимые различия по сроку беременности при родоразрешении, числу экстренного родоразрешения и объему интраоперационной кровопотери. Средний срок родоразрешения у женщин группы 2 (229 (213–248)) был статистически значимо меньше U=63,5; p=0,04, чем у женщин группы 1 (249 (235–253).

Средний объем кровопотери при оперативном родоразрешении с использованием РЭТ, составил в группе 1, в группе женщин, при родоразрешении которых использовались РЭТ, составил 1000 (800 – 1500) мл, что было статистически значимо меньше (U=17; p=0, 000081), чем в группе 2 (без использования РЭТ) – 2800 (2500 – 3500) мл.

Число операций кесарева сечения в экстренном порядке было статистически значимо выше (χ^2 = 11,0, p<0,001) в группе 2, чем в группе 1 (11 (73,3) против 2 (13,3)).

Оценка состояния здоровья новорожденных и их антропометрические показатели представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Оценка состояния и антропометрических показателей новорожденных, абс. число (%)

Показатели	Группа 1 (n=15)	Группа 2 (n=15)	Статистическая значимость различий
Асфиксия при рождении (7 баллов и менее по шкале Апгар на 1-й минуте)	6 (40,0)	9 (60,0)	χ^2 = 1,2, p>0,05
Переведено на ИВЛ	7 (46,7)	12 (80,0)	χ^2 = 3,6, p>0,05
Масса тела, г	2 800 (2410–2 850)	2050 (1470–2600)	U=71; p=0,089
Пол новорожденного: – мужской – женский	 9 (53,1) 6 (40,0)	 7 (46,9) 8(56,5)	 χ^2 = 3,6, p>0,05 χ^2 = 0,5, p>0,05

В таблице 7 представлены результаты заключений морфогистологического исследования плацент в группах исследования.

Таблица 7 – Распределение женщин по степени инвазии плаценты в матку (гистологическое заключение) в группах исследования, абс. число (%)

Заключение	Группа 1 (n=15)	Группа 2 (n=15)	Статистическая значимость различий
Placenta accreta	0	3 (20,0)	–
Placenta increta	10 (66,7)	8 (53,3)	χ^2 = 0,56, p>0,05
Placenta percreta	5 (33,3)	4 (26,7)	χ^2 = 0,11, p>0,05

Заключение. Таким образом, установлено, что женщины с приращением плаценты в анамнезе имеют высокий удельный вес заболеваний мочевыделительной системы – 46,7 %.

Объем кровопотери при родоразрешении с использованием РЭТ статистически значимо меньше (p=0, 000081), чем без использования РЭТ.

Женщины с приращением плаценты, течение беременности которых осложнилось кровотечением, значительно чаще были родоразрешены в экстренном порядке без применения РЭТ.

Срок беременности при экстренном родоразрешении был меньше, чем при родоразрешении в плановом порядке, что повышает риск перинатальных осложнений.

Следовательно, применение рентгенэндоваскулярных технологий при родоразрешении женщин с приращением плаценты будет способствовать сохранению здоровья и репродуктивной функции данной категории женщин, снижению акушерских и перинатальных осложнений.

Литература

1. Шмаков, Р.Г. Хирургическая тактика при врастании плаценты с различной глубиной инвазии / Р.Г. Шмаков [и др.] //Акушерство и гинекология. – 2020. – № 1. – С. 78–82.
2. Курцер, М.А. Сравнительная характеристика эндоваскулярных методов остановки кровотечения при placenta accreta / М.А. Курцер [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2017. – Т. 16, № 5. – С. 17–24.
3. Ремнёва, О.В. Массивные акушерские кровотечения: медикосоциальный портрет «near miss», оптимизация акушерских и телемедицинских технологий на основе стратегии риска / О.В. Ремнёва, Е.Г. Ершова, А.Е. Чернова, А.И. Гальченко, В.А. Боровков // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2019. – Т. 4, № 3. – С. 41–47.
4. Jauniaux, E. FIGO classification for the clinical diagnosis of placenta accrete spectrum disorders / E. Jauniaux, D. Ayres-de-Campos, J. Langhoff-Roos [et al.] // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2019. – Vol 146, Iss.1. – P.20–24.

PLACENTA ACCRETA: PREGNANCY COMPLICATIONS, OBSTETRIC AND PERINATAL OUTCOMES

Goshkevich E.A., Perecada O.A., Vashchilina T.P.

State institution «Republican Scientific and Practical Centre «Mother and Child», Institute for advanced training and retraining for BSMU, Minsk, Republic of Belarus

A comparative analysis of the course of pregnancy, obstetric and perinatal outcomes was carried out in 30 women with placenta accretion into the uterine scar. It has been established that women with a history of placenta accreta have a high proportion of diseases of the urinary system – 46.7 %. Delivery was carried out with and without the use of X-ray endovascular technologies. The volume of blood loss during delivery using X-ray endovascular technologies is statistically significantly less (p = 0.000081) than without the use. Women with placenta accreta, whose pregnancy was complicated by bleeding, were significantly more likely to have an emergency delivery without the use of x-ray endovascular technologies. The gestation period during emergency delivery was shorter than during planned delivery, which increases the risk of perinatal complications.

Keywords: abnormally invasive placenta, cesarean section, X-ray endovascular technologies.

Поступила 14.10.2023

УДК 616-018.2: 618.39

РОЛЬ МНОГОФАКТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ ПРИ ПРИВЫЧНОМ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

Грудницкая Е.Н.

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

Резюме. В статье проведен анализ гинекологического и соматического здоровья женщин с невынашиванием беременности. Установлено, что в этой группе женщин нарушения менструального цикла, эндокринопатии, антифосфолипидный синдром, воспалительные заболевания органов репродуктивной системы и врожденные аномалии матки встречаются достоверно чаще, чем среди женщин с двумя и более родами в анамнезе. Многофакторные нарушения соединительной ткани у женщин с привычным невынашиванием беременности обнаружены у 72,5±5 % женщин, что было достоверно чаще, чем у женщин с двумя и более родами в анамнезе (5,7±3,9 %), ($\chi 2$=5,741; p=0,017). Преимущественно выявляли неклассифицируемый фенотип 81±5,2 % (n=47), марфаноподобный фенотип – у 19±5,2 % (n=11), эллерсоподобный фенотип не был обнаружен ни у одной женщины.

Ключевые слова: привычный выкидыш, многофакторные нарушения соединительной ткани.

Введение. Социальная и медицинская значимость проблемы невынашивания беременности обусловлена демографическими тенденциями и нерешенными вопросами, относящимися к установлению всех имеющихся у женщины причин привычной потери беременности. Привычный выкидыш является полиэтиологичной патологией, а успешное завершение беременности напрямую зависит от коррекции имеющихся нарушений у женщины еще на прегравидарном этапе. Их выявление и исправление во время беременности может быть запоздалым и не привести к успешному завершению беременности. «Идиопатическое невынашивание беременности» – диагноз, который сопровождает до 50 % женщин с привычным выкидышем. Поэтому поиск неустановленных причин невынашивания беременности является важным аспектом научных исследований. Изучение многофакторных нарушений соединительной ткани может быть перспективным направлением для выявления причин невынашивания беременности, так как соединительные ткани являются составляющей частью органов репродукции.

Цель исследования: установить частоту встречаемости многофакторных нарушений соединительной ткани среди женщин с привычным выкидышем.

Материалы и методы. Клиническое исследование проводилось на базе учреждения здравоохранения «Клинический родильный дом Минской области». В проспективное исследование вошли 115 небеременных женщин репродуктивного возраста. В I группу (n=80) вошли женщины с невынашиванием беременности. Во II группу (n=35) были включены женщины с родами в срок. Критериями включения в I группу были два и более случая в анамнезе неудачного завершения беременности: самопроизвольный аборт (код по МКБ-10 O03) или погибшее плодное яйцо (код по МКБ-10 O02), наличие информированного добровольного согласия пациентки на участие в исследовании. Критерии невключения в I группу: один случай невынашивания беременности в анамнезе, тератозооспермия у партнера. Критерии включения во II группу: не менее двух родов в анамнезе при доношенной

беременности, наличие информированного добровольного согласия пациентки на участие в исследовании. Критерии невключения во II группу: роды в срок менее 37 недель гестации, одна беременность и одни роды в анамнезе.

Выполняли клиническое обследование женщин: изучение жалоб, анамнеза жизни, анамнеза заболевания, соматического и гинекологического анамнезов, особенностей менструальной и репродуктивной функций, проводили общий и гинекологический осмотр. Проводили антропометрические измерения: рост измерялся в положении стоя, без обуви ростомером с точностью измерения 0,5 см; масса тела измерялась на весах. Индекс массы тела рассчитывали по формуле: ИМТ = масса (кг)/ рост^2 (м). Размах рук измеряли при помощи сантиметровой ленты, отмечали расстояние от кончика среднего пальца на левой руке до кончика среднего пальца на правой руке при разведенных в стороны руках в положении стоя. Нижний сегмент тела измеряли от верхнего края симфиза до основания стопы по средней линии тела. Результаты данных о длине верхнего сегмента тела получали путем вычислений: рост (см) – длина нижнего сегмента (см). Инструментальные данные включали в себя ультразвуковое исследование органов малого таза и измерение диаметра корня аорты путем проведения эхокардиографии. Обследование органов малого таза выполняли на 5–7 день менструального цикла согласно протоколу, утвержденному МЗ РБ. Измерение фактического размера аорты проводили путем трансторакальной эхокардиографии применяя подход «от переднего края до переднего края» и по методике «от внутреннего края – до внутреннего края» во время систолы (получается максимальный диаметр выносящего тракта ЛЖ) [1].

По результатам обследований делали заключение о наличии многофакторных нарушениях соединительной ткани на основании совокупности выявленных признаков в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями Белорусского научного общества кардиологов «Диагностика и лечение наследственных и многофакторных нарушений соединительной ткани» (2014) [2]. Диагностировали наличие у женщины многофакторных нарушений соединительной ткани при обнаружении более шести внешних и /или висцеральных признаков дисморфогенеза с вовлечением изменений, затрагивающих более трех различных органов из разных систем организма. Оценивали глазные, кожные, костные, мышечные и суставные проявления многофакторных нарушений соединительной ткани, сопричастность респираторной, мочеполовой системы, системы кроветворения, органов брюшной полости, малого таза. Согласно Национальным клиническим рекомендациям многофакторные нарушения соединительной ткани включают три фенотипа: марфаноподобный, элерсоподобный, неклассифицируемый.

Мы относили пациенток к марфаноподобному фенотипу при получении следующих данных: обнаружение пограничного значения размера корня аорты ($z \leq 2$) в сочетании с миопией ≤3,0 диоптрий и наличие костных признаков, относящихся к системному вовлечению соединительной ткани ≤ 5 баллов.

Z-критерий рассчитывали для оценки превышения стандартных отклонений фактического диаметра аорты к должному диаметру по следующей формуле (1, 3):

$$Z=(ФР(Д)А–ДДА)/ SE \qquad (1)$$

ФР(Д)А – фактический размер (диаметр) аорты,

ДДА – должный диаметр аорты,

SE стандартная ошибка среднего, рассчитанная для используемой регрессионной модели (0,261).

Z-критерий = ±1, ±2, ±3 соответствует ±1, ±2, ±3 стандартному отклонению от предполагаемой регрессионной кривой (ожидаемого среднего). При нормальном распределении, 68 % от популяции будут находиться в пределах ±1 стандартных отклонений, 95,4 % в пределах ±2 стандартных отклонений, и 99,7 % в пределах ±3 стандартных отклонений.

Для расчёта ДДА для взрослых применяли методику, предложенную R. B. Devereux (2012 г.) [4].

ДДА = 2,423+(возраст х 0,009)+(ППТ х 0,461) – (Пол [М = 1, Ж = 2] х 0,267) (2)

стандартная ошибка среднего – 0,261,

ППТ – площадь поверхности тела.

Измерение ППТ рассчитывали по методу Du Bois D and Du Bois EF (1916г.).

ППТ(кг/м2) = 0,007184хРост^0,725 х Вес ^ 0,425 (3)

Элерсоподобный фенотип определяли при наличии ≥2 малых кожных признаков системного вовлечения соединительной ткани в сочетании с малыми проявлениями вовлечения мышц, суставов, сосудов.

К диагностически значимым «малым» признаком относили: гладкая, бархатистая кожа; тенденция к растяжимости кожи (2,5–3,0 см); келоидные рубчики, атрофические стрии; экхимозы/петехии/носовые кровотечения; мышечная гипотония/грыжи/птозы органов; гипермобильность, вывихи, подвывихи суставов, плоскостопие, косолапость, дисфункция височно-нижнечелюстного сустава; варикозные расширения вен в подростковом возрасте; отягощенный семейный анамнез.

При исключении марфаноподобного и элерсоподобного фенотипов и выявлении ≥5 признаков системного вовлечения соединительной ткани, наследственной отягощенности по соединительнотканной патологии устанавливали неклассифицируемый фенотип многофакторных нарушений соединительной ткани.

Бальную оценку обнаруженных признаков дисморфогенеза проводили по методике Чемоданова В.В. (2015) [3]. При получении менее 13 баллов результат относили к варианту нормы; набранные 13–23 балла позволяли отнести пациентов в группу с легкой степенью проявлений многофакторных нарушений соединительной ткани; 24–34 – в группу со средней степенью; 35 более баллов – в группу с тяжелой степенью проявления многофакторных нарушений соединительной ткани.

Для статистической обработки использовался пакет прикладных программ «Statistica». Определяли относительные показатели (доли, %), для оценки их различий использовали анализ таблиц сопряженности ($\chi 2$ с поправкой Йетса на непрерывность). Критическим уровнем значимости считали $p \leq 0,05$. Устанавливали достоверные различия между группами по всем изучаемым признакам и стандартным критериям. Применяли U-критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney) для независимых групп и критерий Уилкоксона (Wilcoxon) для зависимых (ненормальное распределение данных и малочисленность групп).

Результаты исследования и обсуждение. Статистических различий по возрасту пациенток сравниваемых групп обнаружено не было. В I группе средний возраст женщин составил 30,0±4,5 лет, во II группе – 31,0±4,7 (p=0,354). Сравнение менструальной функции в обследуемых группах указало на то, что достоверных различий по частоте нарушений менструального цикла обнаружено не было, тем не менее нарушения менструального цикла в два раза чаще отмечены у женщин с невынашиванием беременности в анамнезе. В тоже время при сравнении нозологических форм, относящихся к нарушениям менструального цикла, установлены следующие достоверные различия. В группе женщин с невынашиванием беременности

в пять раз чаще женщины предъявляли жалобы на гипоменструальный синдром и в три раза чаще на альгодисменорею. Гиперменструальный синдром почти в десять раз чаще был отмечен у женщин с двумя и более родами в анамнезе. Данные о нарушениях менструального цикла у женщин обследуемых групп представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Распространенность нарушений менструального цикла у обследуемых женщин

Признак	I группа (n=80)	II группа (n=35)	χ2; p
Нарушения менструального цикла	70±5,1 % (n=56)	31±7,8 % (n=11)	0,023; 0,879
Гипоменструальный синдром (код по МКБ-10 N93.1)	39±6,5 % (n=22)	8±8,6 % (n=1)	7,860; 0,006
Гиперменструальный синдром (код по МКБ-10 N92)	7±3,4 % (n=4)	67±14,8 % (n=8)	60,746; 0,001
Альгодисменорея (код по МКБ-10 N94)	54±6,6 % (n=30)	18±12 % (n=2)	29,444; 0,001

То есть у женщин с невынашиванием беременности нарушения менструального цикла наблюдались достоверно чаще, чем у репродуктивно здоровых женщин из группы сравнения.

Среди соматических заболеваний в группе женщин с привычным выкидышем мы выявили следующую патологию: антифосфолипидный синдром (код по МКБ-10 Д68.8) – 29±5 % (n=23), синдром поликистозный яичников (код по МКБ-10 Е28.2) – 19±4,4 % (n=15), гиперпролактинемия (код по МКБ-10 Е22.1) – 35±5,3 % (n=28), воспалительные заболевания женских половых органов, вызванные хламидийной инфекцией (код по МКБ-Х N74.4) – 22±4,6 % (n=18), врожденные аномалии (пороки развития) тела и шейки матки (код по МКБ-10 Q51) – 8±3 % (n=7). У женщин с двумя и более родами вышеперечисленных заболеваний мы не установили. У пациенток обеих групп мы выявили снижение функции щитовидной железы, причем частота распространенности гипотиреоза (код по МКБ-10 Е03) достоверно не различалась: в I группе – 45±5,6 % (n=36), во II группе – 51±8,4 % (n=18), (χ2=0,023; p=0,881).

На основании выполненных обследований, позволивших оценить вовлеченность в патологический процесс нарушений соединительной ткани различных органов и систем, мы установили, что распространенность многофакторных нарушений соединительной ткани достоверно чаще была обнаружена у женщин с невынашиванием беременности – 72,5±5 % (n=58). В группе женщин с двумя и более родами в анамнезе многофакторные нарушения соединительной ткани мы обнаружили только у 2 женщин (5,7±3,9 %), (χ2=5,741; p=0,017). В I группе у большинства женщин установлен неклассифицируемый фенотип 81±5,2 % (n=47), марфаноподобный фенотип выявлен у 19±5,2 % (n=11), эллерсоподобный фенотип не был обнаружен ни у одной женщины. У всех женщин II группы определен неклассифицируемый фенотип 5,7±3,9 % (n=2), женщин с марфаноподобным и эллерсоподобным фенотипов обнаружено не было.

Бальная оценка установленных признаков позволила определить, что большинство женщин из I группы имели легкую степень многофакторных нарушений соединительной ткани 62±6,4 % (n=36), среднюю – 31±6,1 % (n=18) и тяжелую – 7±3,4 % (n=4). Все женщины из II группы имели легкую степень многофакторных нарушений соединительной ткани.

Невынашивание беременности остается актуальной проблемой практического акушерства. Медицинская профилактика повторяющихся репродуктивных неудач состоит из индивидуального сопровождения женщины во время беременности с учетом установленных причин невынашивания беременности, выявленных на этапе

прегравидарной подготовки к беременности. Известные причины привычного выкидыша – генетические, анатомические, инфекционные, эндокринные, аутоиммунные, аллоиммунные, идиопатические – успешно выявляются и корректируются. У большинства женщин причина привычного выкидыша полиэтиологична. Тем не менее идиопатические причины могут достигать 50 % среди обследованных женщин. Поэтому разработка новых научных направлений для поиска причин невынашивания беременности и их устранения является насущной задачей. Многофакторные нарушения соединительной ткани активно изучаются и выявляются в аспекте развития соматических заболеваний: сердечно-сосудистых, костно-суставных, заболеваний мочеполовой системы, органов зрения и др. Репродуктивная система женщин в своем составе содержит до 50 % соединительных тканей. Вовлечение в патологический процесс органов репродуктивной системы может быть причиной неудачного завершения беременности у женщин с многофакторными нарушениями соединительной ткани и диктует необходимость дальнейшего изучения данной патологии.

Заключение. При обследовании женщин с привычным невынашиванием беременности очень важно установить все имеющиеся нарушения в здоровье, учитывая полиэтиологичность патологии. При выявлении многофакторных нарушений соединительной ткани требуется разработка мер профилактического и лечебного характера, которая позволит подготовить женщину к беременности и снизить частоту невынашивания беременности в популяции.

Литература

1. Наднациональные (международные) рекомендации EAT /БНОК // PHMOT по наследуемым аневризмам и расслоениям грудной аорты утверждены на II Съезде Евразийской ассоциации терапевтов 19 мая 2016 года. – Ереван, 2016. – с.88.

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

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

4. Devereux, R.B. Normal limits in relation to age, body size and gender of two-dimensional echocardiographic aortic rootdimensions in persons ≥ 15 years of age / R.B. Devereux [et. all] // Am J. Cardiol. – 2012. – Vol. 110 – P. 1189–1194.

THE ROLE OF MULTIFACTORIAL CONNECTIVE TISSUE DISORDERS IN HABITUAL MISCARRIAGE

Grudnitskaya E.N.

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education,
Minsk, Republic of Belarus

The article analyzes the gynecological and somatic health of women with miscarriage. It was found that in this group of women menstrual cycle disorders, endocrinopathies, antiphospholipid syndrome, inflammatory diseases of the reproductive system and congenital anomalies of the uterus are significantly more common than among women with two or more births in the anamnesis. Multifactorial connective tissue disorders in women with habitual miscarriage were found in 72.5±5 % of women, which was significantly more common than in women with two or more births in the anamnesis (5.7±3.9 %), ($\chi 2$=5.741; p=0.017).The unclassifiable phenotype was mainly detected in 81±5.2 % (n=47), the marfan-like phenotype was detected in 19±5.2 % (n=11), the Ellers-like phenotype was not detected in any woman.

Keywords: habitual miscarriage, multifactorial disorders of connective tissue.

Поступила 15.09.2023

УДК 577.175.64: 618.145-008.8

ЭСТРОГЕНЫ И РЕЦЕПТОРЫ К ЭСТРОГЕНУ: ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ, ФУНКЦИИ, ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И РАСПРЕДЕЛЕНИЯ В ТКАНИ ЭНДОМЕТРИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФАЗЫ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА

Грудницкая Е.Н.

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

Резюме. В статье представлено обоснование выполненного пилотного исследования оценки экспрессии рецепторов к эстрогену в ткани эндометрия у женщин с привычным выкидышем. Обобщены данные источников литературы о строении и функции стероидных гормонов и, в частности, эстрогенов. Описаны типы эстрогенов, рецепторы к эстрогену, их распределение в организме. Особое внимание уделено описанию гистологического строения ткани эндометрия, распределения в ней рецепторов к эстрогену в зависимости от фазы менструального цикла. Выявлена тенденция к преобладанию экспрессии рецепторов к эстрогену в ткани функционального слоя эндометрия у женщин, перенесших две и более неудачно завершенные беременности, по сравнению с женщинами, имевшими не менее двух родов в срок, – показатель экспрессии 13,92 (9,60;17,37) и 11,06 (7,60;17,02) соответственно. Статистической разницы не установлено ($p>0,05$). Для подтверждения полученных данных требуются дальнейшие исследования.

Ключевые слова: эстрогены, рецепторы к эстрогену, эндометрий, невынашивание беременности.

Введение. Половые стероидные гормоны играют многогранную роль в организме человека. Базовыми гормонами для женщин являются эстрогены. Они обеспечивают становление и функционирование женского организма на протяжении всей жизни. Индикатором благополучия фертильности в репродуктивном периоде является регулярность ее менструально-овариального цикла. Цикличность управляется половыми гормонами и направлена на подготовку к гестации. Нарушение женской фертильности может быть ассоциировано с изменением баланса эстрогенов, что приводит к снижению чувствительности органов-мишеней и дисрегуляции менструально-овариального цикла.

Цель исследования: обосновать необходимость и оценить экспрессию рецепторов к эстрогену в ткани эндометрия женщин, перенесших две и более неразвивающиеся беременности.

Материалы и методы. Проанализирована информация, полученная коллективами авторов при изучении стероидного гормона эстрогена, его метаболитов и рецепторов к нему. Приведены сведения из изданий, описывающих роль эстрогенов в менструально-овариальном цикле. Рассмотрены результаты данных 10 клинических исследований, относящихся к изучению роли эстрогена, его рецепторов в организме женщины. В пилотное исследование включены 40 женщин репродуктивного возраста. В группу I вошли женщины (n=30) с невынашиванием беременности. Критерий включения в группу I: два и более клинически подтвержденных случая прерывания

беременности до 22 недель гестации, информированное добровольное согласие женщины на участие в научном исследовании. Критерии невключения в группу I: менее двух случаев невынашивания беременности, отсутствие клинического подтверждения факта беременности. Критерии включения в группу II: двое и более родов в анамнезе, информированное добровольное согласие женщины на участие в научном исследовании. Критерии невключения в группу II: роды до 37 недель беременности.

Всем женщинам выполнен объем клинических обследований, включающий: опрос (жалобы, анамнез гинекологический и соматический), общий и гинекологический осмотр. Основанием для получения образцов ткани эндометрия у обследуемых женщин было подозрение на хроническую воспалительную болезнь матки, железистую гиперплазию эндометрия. Образцы получали при выполнении аспирационной биопсии эндометрия на 8–10 день менструального цикла, что соответствует средней фазе стадии пролиферации. При отсутствии в исследуемом материале патологических изменений образец ткани эндометрия использовали для иммуногистохимического исследования (ИГХ) исследования. Последовательность действий с биоптатами ткани эндометрия включала в себя: фиксация в 10 % нейтральном формалине в течение 24 часов и использованием Базы №1 Химреактивов (Россия); промывка в проточной воде в течение 24 часов; обезвоживание в спиртах восходящей концентрации (70 %, 80 %, 96 %, абсолютный спирт); проводка через спирт-ксилол, ксилол, ксилол-парафин (База №1 Химреактивов, Россия); заливка в парафин; изготовление гистологических срезов толщиной 3–4 мкм. Использовали поликлональное антитело Estrogen, производитель Wuhan Elabscience Biotechnology Incorporated Company» (Китай) в разведении 1:200. Для окрашивания материала гистологические срезы депарафинировали, регидратировали, промывали, демаскировали. В качестве систем визуализации использовали 2-step Plus Poly-HRP Anti Rabbit/Mouse IgG Detection System, содержащие комплекс вторичных антител и хромоген диаминобензидин (DAB) (Elabscience, Китай), срезы докрашивали гематоксилином, завершающая последовательность действий заканчивалась заключением препаратов в «канадский бальзам» (AppliChem, Испания). Анализировали цифровое изображение и оценивали количественно биомолекулярные маркеры. Для этого использовали микроскоп Leica DMLS с программным обеспечением (Германия) и цифровой камерой JVC (при увеличении в 400 раз и минимальном количестве полей зрения 20), с использованием алгоритма “positive pixel count” и программы для морфометрии Aperio Image Scope 12.3.3. Распространенность и интенсивность коричневой окраски продуктов реакции DAB оценивалась в виде данных: красные поля – выраженная экспрессия, оранжевые – умеренно-выраженная, желтые – слабовыраженная, синяя и белая окраска – отсутствие экспрессии. Цифровые изображения для последующего анализа соответствовали следующим критериям: неперекрывающиеся поля зрения с четкой визуализацией клеток стромы эндотелия матки.

Показатель экспрессии (ПЭ) исследуемых маркеров рассчитывали по формуле (1):

$$ПЭ = \frac{\text{число позитивных пикселей}}{\text{общее число пикселей}} \times 100 \quad (1)$$

Полученные данные анализировали при помощи компьютерных программ Microsoft Office Excel 2007, Statistica v10.0. Критерий Шапиро-Уилка применяли при проверке числовых значений на нормальность распределения, при распределении,

отличном от нормального, данные представляли в виде медианы (Me) и интервала между 25 и 75 перцентилями. Однородность состава сравниваемых групп оценивалась по критерию Манна-Уитни. Статистически значимыми являлись результаты при $p<0,05$.

Результаты исследования и обсуждение. Биологически активные вещества – гормоны, являющиеся продуктом синтеза желез внутренней секреции, посредством взаимодействия с рецепторами органов-мишеней координируют обменные процессы и физиологические функции в организме человека. Ключевыми гормонами в организме женщины, обуславливающими ее биологические функции, являются стероидные гормоны. В основе строения всех стероидных гормонов лежит трехмерное С17-стерановое ядро. Оно состоит из трех колец с шестью сторонами и одного кольца с пятью сторонами. Все четыре кольца связаны между собой и имеют буквенное обозначение A, B, C и D в соответствии с международными правилами химической номенклатуры. По углам колец располагаются атомы углерода, их всего 17, что определяет структуру С17-стеранового ядра. Атомы углерода последовательно нумеруются с номера 1 в кольце А [1].

Химическая структура стероидных гормонов определяет характер их физиологического действия. Химическую структуру характеризуют количество атомов углерода, функциональные и метиловые группы в дополнение к основной стероидной структуре, тип связи между атомами углерода, пространственное устройство колец и дополнительных функциональных групп. Предшественником для всех стероидных гормонов является холестерин. По количеству атомов углерода он относится к С-27 стероидам, однако не обладает гормональной активностью. Холестерин поэтапно конверсируется до основных половых стероидов, которые в зависимости от биологической активности классифицируются как прогестагены, андрогены и эстрогены. К группе эстрогенов относятся четыре стероида – эстрон, эстрадиол, эстриол и эстетрол. В подавляющем большинстве эстрогены вырабатываются яичниками, надпочечники и клетки головного мозга являются источниками незначительного, но необходимого организму количества эстрогенов. Эстрогены отличаются по количеству гидроксильных групп и в соответствии с их количеством имеют буквенно-цифровое обозначение: Е1 – эстрон, Е2 – эстрадиол, Е3 – эстриол, Е4 – эстетрол. Эстрадиол или 17ß-эстрадиол является основным эстрогеном, так как он обладает наибольшей биологической активностью. Эстриол и эстрон являются эстрогенами с меньшей эффективностью.

Эстрадиол (Е2) секретируется фолликулярными клетками (клетками гранулезы) растущего фолликула в фолликулиновой фазе менструального (эстерального) цикла. Его синтез осуществляется из тестостерона путем ферментативной реакции под воздействием фермента ароматазы. Тестостерон поступает в фолликулярные клетки из стромы (клетки теки) яичника в которых синтезируются андрогены. После выхода яйцеклетки из доминантного фолликула под воздействием лютеинизирующего гормона из гранулёзных клеток фолликула яичника образуется желтое тело. В лютеиновой фазе эстерального цикла эстрадиол секретируется клетками желтого тела. Синтез эстрадиола в период беременности осуществляется клетками желтого тела и трофобластом [2]. Метаболизм эстрадиола до эстрона (Е1) происходит под действием 17b-гидроксистероиддегидрогеназы или путем периферической конверсии из андростендиона. При участии 16а-гидроксиэстрона в печение или плаценте (в период беременности) из эстрона образуется эстриол (Е3). Эстрон и эстриол

обладают меньшей биологической активностью в сравнении с эстрадиолом в 12 и 80 раз соответственно. Эстриол при участии сульфатазы и глюкуронидазы в виде коньюгатов выводится с желчью или мочой, поэтому при определении в моче он представлен в наибольшей концентрации по сравнению с остальными эстрогенами. Кроме того, эстрон путем конъюгации в печени может превращаться в эстрон-сульфат, который не является биологически активным субстратом. Однако эстрон-сульфат может гидролизироваться сульфатазами в различных тканях организма до эстрона, выступая биологически инертным резервом эстрогена. Эстрон-сульфат может иметь значение при оценке эстрогенизации у женщин и определяется в сыворотке крови и в моче. Метаболизм эстрона также может проходить путем гидроксилирования до форм 2-гидроксиэстрона и 4-гидроксиэстрона, известных как катехолэстрогены. В период менопаузы эстрон становится преимущественной фракцией эстрогена у женщин [1]. Наименьшая биологическая активность наблюдается у эстриола, в том числе в связи с коротким периодом полувыведения – до 30 минут. Эстриол имеет тропные рецепторы в уретре, мочевом пузыре, матке и влагалище. Вне беременности гормон эстриол присутствует в организме женщины, но в низкой концентрации. Важную биологическую роль эстриол играет в период беременности. Плацента и печень плода синтезируют высокие концентрации эстриола. Под его воздействием происходит снижение сосудистого сопротивления в матке, развиваются протоки в молочных железах [2]. Эстроген эстетрол (E4) стал известен в 1965 году. Он был обнаружен в моче беременных женщин профессором Каролинского института Эгоном Дицфалуси. Физиологическая функция эстетрола до сих пор не открыта [3]. Высказывались предположения о том, что эстетрол может являться показателем успешного развития плода. Синтез эстетрола происходит в печени плода, он попадает в материнский кровоток через плаценту и его можно обнаружить в моче уже с 9 недели беременности, а в сыворотке крови матери – только с 20 недель беременности. Известно, что со второго триместра беременности концентрация эстетрола в плазме крови матери неуклонно растет, достигая концентрации неконъюгированного эстетрола примерно до 1 нг/мл в конце беременности. Эстетрол синтезируется из эстрадиола (E2) и эстриола (E3) при участии двух ферментов 15α- и 16α-гидроксилазы. Во внеутробном состоянии в печени новорожденного синтез эстетрола прекращается, та как эти два фермента больше не продуцируются. Несмотря на то, что синтез эстетрола и экспрессия эстрогеновых рецепторов у плода происходит с ранних сроков беременности, выраженного эстрогенного влияния на плод не происходит – отсутствует феминизация у мальчиков и значительный рост эндометрия у девочек. В начале двухтысячных годов было установлено, что эстетрол при пероральном приеме имеет максимальную биодоступность, период его полувыведения длительный и составляет примерно 28 часов. В исследованиях in vitro эстетрол продемонстрировал высокую способность связывания с эстрогеновыми рецепторами, особенно с эстрогеновым рецептором α, которая оказалась выше, чем у этинилэстрадиола и 17β-эстрадиола, что позволило использовать его в составе комбинированных гормональных контрацептивов [4].

В сыворотке крови эстрогены могут находиться в свободном и связанном состоянии. Механизмы транспортировки и биодоступности стероидов в организме имеют сложные механизмы взаимодействия. В прочной связи с альбуминами находится около 60 % эстрадиола, примерно 38 % гормона находится в связи с глобулин связывающим половым стероидом и только 2–3 % стероида циркулирует в

свободном состоянии. Эстрогены, синтезируемые различными органами, секретируются в кровь и связываются со специфическими рецепторами. Рецепторы стероидных гормонов могут находиться на плазматической мембране клеток-мишеней, в их ядре или цитозоле. Стероидные рецепторы в большинстве своем располагаются в цитоплазме или ядре, то есть внутри клетки, пусковые биологические эффекты взаимодействия гормон-рецептор происходят в ядре и поэтому их относят к ядерным рецепторным. Они активируют передачу сигнала для стероидных гормонов, что приводит к изменениям в экспрессии генов в течение нескольких часов–дней [5].

Рецепторы эстрогенов (ER) принадлежат к 3 подсемейству суперсемейства стероидных ядерных рецепторов. Известны ERα, ERβ, они располагаются внутри клетки, действуют через активацию ДНК, то есть оказывают геномные, медленные эффекты. Так же существуют мембранные рецепторы к эстрогену mER, которые располагаются на поверхности (мембране) клетки и оказывают негеномные, быстрые эффекты. В отсутствии гормона рецептор неактивен. Он расположен в цитозоле и связан с протеином теплового шока, который препятствует переходу рецептора в активное состояние. Стероидные гормоны, в том числе и эстроген, пассивно проникают в клетку, связываются с рецепторами и вызывают миграцию рецепторов из цитозоля в ядро. В последующем происходит димеризация рецептора (процесс образования нового вещества путём соединения двух белков в комплекс – димер) и связывание димера рецептора со специфическими последовательностями ДНК, инициируя элементы гормонального ответа. Комплекс рецептор-ДНК активирует другие белки, которые отвечают за транскрипцию ДНК в мРНК, посредством которой запускается синтез белков, вызывающих биологические эффекты стероидного гормона [5]. Быстрые эффекты эстрогенов не могут осуществляться посредством ядерных рецепторов, так как для осуществления геномных эффектов стероидных гормонов требуются последовательные процессы при участии ДНК и РНК, которые являются затратными по времени. Считается, что действие гормонов может выполняться и негеномно. Негеномные эффекты являются общим свойством стероидных гормонов. Негеномные эффекты эстрогена оказываются посредством mER. Рецепторы эстрогена связываются с мембраной клеточной поверхности и могут быстро активироваться при воздействии на клетки эстрогена без участия ДНК и РНК (то есть исключают транскрипционные компоненты). Механизм действия ER реализуется через внутриклеточные сигнальные пути при участии киназных ферментов. Такая передача сигналов происходит при взаимодействии эстрогенов и рецепторов, связанных с клеточной мембраной либо через рецептор, связанный с G-белком, называемый GPER (7-сегментный доменный трансмембранный рецептор, который отвечает за особые реакции, которые названы «быстрыми эффектами», активируя различные каскадные сигнальные пути).

ERα и ERβ являются рецепторами к эстрадиолу (E2). Их первичная структура имеет схожее строение, однако оба рецептора относятся к продуктам различных генов. Так, ERα кодируется генами, расположенными у человека на 6q251 хромосоме и содержат 595 аминокислотных остатков. Синтез ERβ контролируется генами, расположенными на хромосоме 14q231, этот рецептор имеет меньшее количество аминокислотных остатков – 530. Оба рецептора являются лиганд активируемыми транскрипционными факторами, они идентичны по аминокислотному составу лиганд-связывающего домена на 56 %. При этом рецепторы различаются по двум аминокислотным остаткам, формирующим карман для лиганда (гормона), но не

участвующим в непосредственном связывании лиганда. Различия обеспечивают меньший объем «кармана» для связывания лиганда у ERβ, что обеспечивает большую селективность к фито эстрогенам. Кроме того, различия рецепторов проявляются в качествах: связывающих свойствах, специфичности, пространственно-временных типах экспрессии. Общими у ERα и ERβ являются коактиваторы ядерных рецепторов 1, 2, 3 (NCOA1, NCOA2, NCOA3), CREB связывающий белок (CREBBP), PPAR связывающий белок (PPARBP), P68, корепрессор ядерных рецепторов 1 (NCOR1), протеин 1 взаимодействующий с ядерными рецепторами (NRIP1) [6].

Эстрогены выполняют в организме множественные физиологические функции, для их осуществления требуется подвижность и точность регуляции их активности. Поэтому в организме применяется не один, а несколько различных регуляторных механизмов. Главным регулятором экспрессии ядерных рецепторов является концентрация стероидных гормонов. Рецепторы постоянно присутствуют в клетке. Клетки регулируют гормональную передачу сигналов посредством активности и количества рецепторов. Так, синтез собственных рецепторов эстрогены и селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов способны усиливать, путем посттранскрипционных механизмов. В тоже время, при одновременном подавлении экспрессии ERα прогестероном, происходит усиление экспрессии ERβ [7]. Эстрогены оказывают непосредственное влияние на циклические процессы, происходящие в эндометрии, обеспечивают подготовку эндометрия к имплантации плодного яйца и играют существенную роль в период беременности. Эндометрий – это уникальная ткань в организме женщины. Процессы ежемесячного физиологического повреждения и образования раневой поверхности сопряжены с механизмами быстрого восстановления ткани эндометрия. Активаторами этих процессов являются эстрадиол и прогестерон, их меняющаяся концентрация служит фактором, запускающим процесс роста, пролиферации клеток, их трансформации и десквамации, они имеют непосредственную взаимосвязь с менструально-овариальным циклом женщины.

В зависимости от событий в яичнике или в матке менструальный цикл можно разделить на две фазы: яичниковый цикл состоит из фолликулярной фазы и лютеиновой фазы, маточный цикл делится на пролиферативную фазу и секреторную фазу. Задачами яичникового цикла являются: завершение фазы отбора доминантного фолликула и формирование ооцита, обеспечение выброса яйцеклетки в брюшную полость для оплодотворения и создание временного прогестерон-продуцирующего эндокринного органа – желтого тела. Задачами маточного цикла являются: процессы пролиферации (разрастания) клеток эндометрия, секреция (образование специфического продукта – секрета) в клетках эндометрия. Обе эти фазы предназначены для обеспечения погружения и имплантации оплодотворенной яйцеклетки в полость детородного органа и вынашивание плода. При отсутствии беременности овариальный и маточной цикл завершаются менструацией, в результате которой отторгается и отслаивается от базального слоя эндометрия функциональный слой слизистой оболочки матки. При этом обнажается тонкий (1–2 мм) базальный слой слизистой оболочки матки и одновременно начинают размножаться эпителиальные клетки, которые быстро покрывают раневую поверхность полости матки [8].

Гистологическое строение эндометрия включает в себя цилиндрический эпителий и лежащую под ним многоклеточную строму. Строма состоит из клеточных компонентов соединительной ткани с фибробластоподобными стромальными клетками, трубчатых желез, открывающихся в просвет матки, спиральных артерий

и клетки врожденного иммунитета. Имеются также существенные доказательства наличия популяции стволовых клеток эндометрия. Эти клетки-предшественники способны дифференцироваться в стромальные и эпителиальные клетки и способствовать эффективному обновлению и поддержанию эндометрия, что необходимо для восстановления его целостности при менструации. У человека эти стволовые клетки-предшественники находятся в базальном слое эндометрия [9].

Плотность рецепторов к эстрогену увеличивается в направлении от функционального к базальному слою эндометрия, что соответствует потребности в пиковой рецептивности по созданию условий для имплантации эмбриона. В исследовании, опубликованном в 2001 году, авторы подробно описали распределение в эндометрии рецепторов ERα и ERβ в зависимости от фазы менструального цикла [10]. Полученные авторами исследования результаты демонстрируют преобладание ERα (сильное и очень сильное окрашивание) над ERβ (умеренным и слабым) в железах эндометрия в фазе пролиферации и ранней секреции. Выявленная тенденция прослеживается в интерстициальных и сосудистых структурах эндометрия, однако интенсивность распределения ERα снижается до умеренного, а ERβ остается слабым. Преобладание ERβ над ERα происходит в позднюю фазу секреции в сосудистом и интерстициальном компоненте эндометрия, умеренная экспрессия рецепторов против слабой [10].

В проведенном пилотном исследовании женщины обеих групп были сопоставимы по возрасту. В I группе средний возраст женщин был 29±4,5 лет, во II группе – 30±5,6 лет ($p>0,05$). Социальный статус обследованных женщин так же не отличался. В первой группе служащих было – 36±4,5 %, рабочих – 35±4,9 %, домохозяек – 27±6,4 %, во II группе – 28±6,1 %, 34±5,6 %, 38±4,7 % соответственно ($p>0,05$). Оценку окрашивания поликлональными антителами к ER проводили в функциональном слое эндометрия. Отбор образцов ткани для исследования проводили на 8–10 день менструального цикла, что соответствовало средней фазе пролиферации. Исследовали 20 неперекрывающихся полей зрения с четкой визуализацией ядер и цитоплазмы клеток и сосудов стромы эндометрия при 400-х кратном увеличении

ПЭ ER в эндометрии женщин I группы составил 13,92 (9,60;17,37), у женщин II группы – 11,06 (7,60;17,02), ($p>0,05$). У женщин с повторяющимися репродуктивными потерями ПЭ ER в ткани функционального слоя эндометрия оказалась сопоставимой с таковой у женщин с двумя и более родами в анамнезе, статистических различий не выявлено.

Заключение. Эстрогены в организме женщины играют ведущую роль. Типы эстрогенов имеют неповторимое значение при различных состояниях. Действие гормона осуществляется посредством различных механизмов, в том числе путем сложного взаимодействия с рецепторами к эстрогену. Эндометрий как орган-мишень находится под непосредственным влиянием гормона через эстрогеновые рецепторы. Несмотря на то, что достигнут существенный прогресс в изучение эстрогенов и рецепторов к нему, экспрессия рецепторов к эстрогену при различных осложнениях беременности, в том числе при репродуктивных неудачах, исследована недостаточно. Полученные нами данные продемонстрировали отсутствие статистических различий в экспрессии эстрогеновых рецепторов в ткани эндометрия у женщин после двух и более неудачно завершенных беременностей, при том что отмечена тенденция к более высоким результатам ПЭ ER. Для подтверждения этого вывода необходимы будущие исследования с большим количеством образцов.

Литература

1. Heffner, Linda J., Schust, Danny J. The Reproductive System at a Glance / John Wiley and Sons, 2014. – p. 114.
2. Верин, В.К., Иванов, В.В. Гормоны и их эффекты: справочник / В.К. Верин, В.В. Иванов. – СПб: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2012. – 136.с.
3. Bennink, Coelingh H.J.T. Oral bioavailability and bone-sparing effects of estetrol in an osteoporosis model / Coelingh Bennink H.J.T. [et All.] // Climacteric. – 2008. – Vol.11(1). – P. 2–14. – [PMID: 18464016].
4. Fruzzetti, F. Estetrol: A New Choice for Contraception / F. Fruzzetti [et All.] // J. Clin. Med. – 2021. – Vol.10(23). – P. 5625–5637. – [PMID: 34884326].
5. Sellami, A. Review of in silico studies dedicated to the nuclear receptor family: Therapeutic prospects and toxicological concerns / A. Sellami [et. All.] // Front Endocrinol (Lausanne). – 2022. – Vol.13. – P. 13:986016. – doi: 10.3389/fendo.2022.986016. – PMID: 36176461; PMCID: PMC9513233.
6. Hewitt, S.C. Estrogen receptors: new directions in the new millennium / S.C. Hewitt, K.S. Korach // Endocr. Rev. – 2018. – Vol.39(5). – P.664–675. – doi: 10.1210/er.2018–00087.
7. Ozturk, S. Particular functions of estrogen and progesterone in establishment of uterine receptivity and embryo implantation / S. Ozturk, R. Demir // Histol. Histopathol. – 2010. – Vol.25(9). – P.1215–1228. – doi: 10.14670/HH-25.1215.
8. Акушерство: учебник / Г.М. Савельева, Р.И. Шалина, Л.Г. Сичинава, О.Б. Панина, М.А. Курцер. – 2-е изд., перераб. и доп. – М: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 576 с.
9. Gargett, C.E. Endometrial regeneration and endometrial stem/progenitor cells / C.E. Gargett, H.P. Nguyen, L. Ye// Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders. – 2012. – Vol.13(4). – P.235–251. – https://doi.org/10.1007/s11154-012-9221-9.
10. Lecce, G. Presence of estrogen receptor bin the human endometrium through the cycle: expression in glandular, stromal, and vascular cells / G. Lecce // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2001. – Vol.86(3). – P.1379–1386. – doi: 10.1210/jcem.86.3.7322.

ESTROGENS AND TYPES OF ESTROGEN RECEPTORS: FEATURES OF THE STRUCTURE, FUNCTION, INTERACTION AND DISTRIBUTION IN ENDOMETRIAL TISSUE DEPENDING ON THE PHASE OF THE MENSTRUAL CYCLE

Grudnitskaya E.N.

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education,
Minsk, Republic of Belarus

The article presents the rationale for a pilot study to evaluate the expression of estrogen receptors in endometrial tissue in women with habitual miscarriage. The data of literature sources on the structure and function of steroid hormones and, in particular, estrogens are summarized. The types of estrogens, estrogen receptors, and their distribution in the body are described. Particular attention is paid to the description of the histological structure of endometrial tissue, the distribution of estrogen receptors in it, depending on the phase of the menstrual cycle. It was found that there was a tendency to the predominance of expression of estrogen receptors in the tissue of the functional layer of the endometrium in women who had two or more unsuccessful pregnancies compared with women who had at least two deliveries in time – the expression index was 13.92 (9.60;17.37) and 11.06 (7.60;17.02), respectively. No statistical difference was found ($p>0.05$). Further studies are required to confirm the data obtained.

Keywords: estrogens, estrogen receptors, endometrium, miscarriage.

Поступила 15.09.2023

УДК 616.153.962.4-053.1-053.6-055.2

ВРОЖДЕННЫЕ ДЕФЕКТЫ ФИБРИНОГЕНА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Кабаева Е.Н.[1], Цвирко Д.Г. [1], БогомоловА.Н.[2], Шашок Л.В.[3], Дубовская С.В.[4], Зуховицкая Е.В.[5]

[1] Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
[2] Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
[3] Минский клинический консультативно-диагностический центр,
[4] Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, г. Минск, Республика Беларусь,
[5] УО «Гродненский государственный медицинский университет», г. Гродно, Республика Беларусь

Резюме. В статье представлены данные о наследственном дефиците фибриногена – редкой наследственной коагулопатии у женщин репродуктивного возраста, которые наблюдаются в Республиканском центре патологии гемостаза и родоразрешаются в РНПЦ «Мать и дитя». Изложены основные проблемы, возникающие у таких женщин во время беременности и родоразрешения, описаны методы диагностики и тактика гемостатической и профилактической терапии. Подчеркивается необходимость ведения таких женщин мультидисциплинарной командой специалистов, включающей гематолога-гемостазиолога, акушера-гинеколога, анестезиолога-реаниматолога, неонатолога. Данная публикация посвящена вопросам диагностики врожденных дефектов системы гемостаза и рациональной акушерской тактики ведения таких пациенток.

Ключевые слова: врожденный дефицит фибриногена, гипофибриногенемия, афибриногенемия, репродукция, беременность, родоразрешение.

Под термином «дисфибриногенемия» в настоящее время понимают группу заболеваний с нарушением гемостаза, обусловленным аномалиями в структуре молекулы фибриногена наследственного или приобретенного генеза вследствие изменения белковой или углеводной части молекулы фибриногена (FI) [1]. Выделяют количественное и качественное нарушение образования фибриногена [2, 3, 4]. К количественным относят гипофибриногенемию (уровень фибриногена менее 1,8 г/л) и афибриногенемию (уровень фибриногена менее 0,1 г/л) [5]. Врожденные и наследственные формы недостаточности фибриногена впервые были описаны в 1920 г. [6]. В дальнейшем был установлен наследственный характер заболевания и вариабельность тяжести его клинических проявлений [7]. Первые мутации генов цепей фибриногена были описаны в 1999 г. [8].

Семейная афибриногенемия (отсутствие фибриногена в плазме крови) – редкое заболевание, которое наследуется по аутосомно-рецессивному типу [9]. Почти все больные с уровнем фибриногена в плазме ниже 0,15 г/л (15 мг %) – гомозиготы. У их родителей обычно обнаруживается умеренное снижение содержания фибриногена в плазме без каких-либо геморрагических проявлений. Кровоточивость при афибриногенемии обычно не очень резко выражена, микроциркуляторного типа. У некоторых больных плохо заживают раны, характерны спонтанные разрывы

селезенки, костные кисты, меноррагии, разрывы кист яичников, послеродовые кровотечения [5].

Врожденные дисфибриногенемии – крайне редкие заболевания. Дефициты I, II, V, VII, X, XI и XIII факторов свертывания крови составляют 3–5 % от всех наследственных нарушений плазменного гемостаза [10, 11, 5, 4]. Среди них дефицит фибриногена встречается у 8–12 % больных [4]. В каждом случае выявления а- или гипофибриногенемии врачу следует в первую очередь думать не о генетически обусловленном дефиците этого белка, а о более часто встречающихся в клинической практике приобретенных формах указанной патологии, обусловленных либо ДВС-синдромом, либо печеночной патологией [10]. Лишь при полном отсутствии каких-либо клинико-лабораторных признаков этих синдромов (тромбоцитопения потребления, повышение уровня Д-димеров и/или мономерного фибрина, дефицит антитромбина, протеинов С и S, полифакторный дефицит вследствие потребления или нарушения синтеза) и вызывающих их заболеваний становится правомочной диагностика наследственного нарушения синтеза фибриногена. Диагноз таких наследственных форм подтверждается стабильной, пожизненной недостаточностью фактора I, а также гипофибриногенемией у родителей и других кровных родственников больного [9, 10].

Многие дисфибриногенемии, несмотря на выраженное нарушение свертываемости крови, не вызывают кровоточивости или обусловливают минимальную наклонность к ней [9, 1].

Специфическая заместительная терапия показана при больших кровотечениях, а также во время и после хирургических вмешательств или родоразрешения либо концентратом фибриногена, либо свежезамороженной плазмой (1 л плазмы эквивалентен 3,0–3,5 г фибриногена), либо криопреципитатом [9, 1]. Для обеспечения надежного гемостаза первая доза фибриногена должна составлять не менее 0,06 г/кг массы тела в сутки, что обеспечивает повышение концентрации этого белка в плазме больного с 0 до 1,5 г/л. Повторные введения фибриногена делают через 2–3 дня, поскольку период полувыведения этого белка в плазме реципиента колеблется в пределах от 3 до 4,8 дней [9]. Поддерживающие дозы препарата, вводимые через каждые 2 дня, должны быть вдвое меньше первоначальной и составляют 0,03–0,04 г/кг массы тела [9, 1].

При тяжелой дисфибриногенемии с развитием обильной кровоточивости перед оперативным вмешательством или родоразрешением средством выбора является трансфузия свежезамороженной плазмы (СЗП), криопреципитата или, что более эффективно, концентрата фибриногена [1]. Надежный гемостаз обеспечивается при назначении СЗП в дозе 25 ЕД/кг (25 мл/кг массы) или криопреципитата из расчета 2–4 дозы/10 кг массы тела [1]. Поскольку период полувыведения фибриногена составляет 96–144 ч, то в последующем препараты, содержащие данный белок, вводят 1 раз в 2–3 дня, но в меньшей дозе (СЗП 5–10 мл/кг, криопреципитат 1 доза/15 кг массы), по необходимости проводятся повторные введения упомянутых препаратов через 2–3 суток с целью достижения надежного гемостатического эффекта [1]. Необоснованного введения плазмы и фибриногена следует избегать, поскольку у части больных афибриногенемиями и дисфибриногенемиями это может вызвать появление антител [9].

Базируясь в том числе и на собственном опыте работы с гемостатическими препаратами при других наследственных коагулопатиях, мы рекомендуем проводить

фармакокинетическое исследование с концентратом фибриногена, подобно таковому с препаратами факторов свертывания крови (см. клинический протокол диагностики и лечения пациентов с гемофилией), особенно при необходимости его профилактического и длительного введения, поскольку скорость элиминации и выведения препарата индивидуальна [12].

Наследственная гипофибриногенемия не имеет протективного эффекта относительно риска развития тромбозов, гипофибриногенемия может сочетаться с качественным дефектом структуры фибриногена вследствие миссенс-мутаций, что приводит к нарушению его антикоагулянтных свойств и определяет тромбогенность [13].

Пациентки с дефектами фибриногена относятся к группам риска по невынашиванию беременности, внутриутробной гибели плода, отслойкам плаценты, послеродовым кровотечениям. По мере прогрессирования беременности в организме возрастает оборот фибриногена и его потребление в интервиллезном пространстве [14]. Фибриноген необходим для развития цитотрофобласта и поддержания его инвазии в процессе беременности [15]. Кроме того, он необходим для обеспечения достаточной стабильности плацентарно-децидуального региона [14]. При его дефекте страдает формирование фибриноидных слоев плаценты, состоящих из фибриногена, фибронектина, ламинина и FXIII [15]. При установленном дефиците фибриногена пациентка должна находиться под наблюдением гематолога, который дает обоснованные рекомендации по ведению беременности, родоразрешению и ведению послеродового периода.

Следует помнить, что при дисфибриногенемии возможны как геморрагические, так и тромботические осложнения, при которых заместительная терапия сочетается с гепаринотерапией и назначением аспирина в низких дозах [13]. Для беременных женщин с афибриногенемией часты спонтанные выкидыши, кровотечения во время и после родов. Интересным представляется факт, что у некоторых пациентов с афибриногенемией наблюдается повышенный риск тромбозов. На данный момент не вполне ясен механизм тенденции к тромбозам. У некоторых больных наблюдалось возрастание активации фрагментов протромбина или тромбин-антитромбинового комплекса, которое может указывать на повышенную генерацию тромбина (ДВС). Как было показано в эксперименте на мышах с дефицитом фибриногена, тромбообразование происходит очень быстро, но тромб остается нестабилен и имеет тенденцию к эмболизации – возможно, данный факт также объясняет склонность к тромбозам у пациетов с афибриногенемией [13].

Для пациенток с этой патологией определение содержания фибриногена должно проводится двумя методами – коагулогическим и антигенным. Это следует делать в динамике; дефицит должен своевременно восполняться инфузией фибриногена или плазмы [13, 14]. При дефиците фибриногена необходима количественная оценка его антигена. Для этого можно использовать турбодиметрический иммунный метод в латексе либо радиальную иммунодиффузию или метод ELISA либо метод тепловой преципитации. Необходимо сравнение этих показателей с количественным определением фибриногена методом Клаусса, который свидетельствует о функциональной активности белка [14].

Современным подходом в обследовании пациенток с патологией фибриногена – афибриногенемией, гипофибриногенемией и дисфибриногенемией – является определение мутаций в генах фибриногена: FGA, FGB, FGG. К настоящему времени известно около 100 вариантов мутаций гена этого белка [14].

Таким образом, может быть рекомендован следующий диагностический алгоритм выявления наследственной гипо- афибриногенемии или дисфибриногенемии и ее дифференциации с приобретенными коагулопатиями (ДВС с коагулопатией потребления, дисфункция печени):

– скриннинг – гипокоагуляция (удлинение активированного парциального тромбопластинового времени, протромбинового времени, тромбинового времени, снижение уровня фибриногена по Клауссу);

– дифференциация с ДВС и печеночной коагулопатией – отсутствие тромбоцитопении потребления, нормальный уровень активности антитромбина III, протеинов С и S, отсутствие полифакторного дефицита (ф. VII, V), отсутствие признаков гиперфибринолиза по ТЭМ (в EXTEM и APTEM);

– дифференциация гипо- афибриногенемии и дисфибриногенемии – отношение уровня фибриногена в коагуляционном тесте (по Клауссу) и уровня антигена фибриногена (в норме 0,8 – 1,7, что характерно для гипо- афибриногенемии, при дисфибриногенемии преобладает антиген), коррекция гипокоагуляции в тромбиновом времени добавлением нормальной донорской плазмы (характерна для гипо- афибриногенемии, нехарактерна для дисфибриногенемии, при которой коррекция достигается только дефибринированием плазмы пациента).

Заключение. Выявление наследственной гипо- афибриногенемии или дисфибриногенемии требует дифференциации этой редкой патологии гемостаза с чаще встречающимися приобретенными гемостазиопатиями (ДВС, патология печени) по приведенному выше алгоритму с последующим уточнением диагноза и диспансерным наблюдением у гематолога. Выявленный на фоне беременности дефицит фибриногена требует коррекции применением предпочтительно концентратов фибриногена с целью поддержания плазменного уровня не менее 1 г/л с минимальным риском осложнений. Перед родоразрешением и в послеродовом периоде должен быть обеспечен плазменный уровень фибриногена не менее 1,5 г/л. В качестве альтернативы концентрату фибриногена, особенно в экстренных ситуациях, могут быть использованы криопреципитат или СЗП с учетом рисков, связанных с их применением. При дисфибриногенемии с наличием тромботических осложнений по данным семейного анамнеза целесообразно профилактическое применение низкомолекулярных гепаринов и ацетилсалициловой кислоты.

Литература

1. Стуров, В.Г. Наследственные дисфибриногенемии: современное состояние проблемы клинико-лабораторной диагностики и направленной терапии / В.Г. Стуров, А.В. Чупрова, А.Р. Антонов, С.Я. Анмут // Гематология и трансфузиология. – 2005. – №5. – 35–40.

2. Acharya, S., Dimichele, D.M. Rare inherited disorders of fibrinogen / S. Acharya, D.M. Dimichele // Haemophilia. – 2008;14:1151–1158.

3. Bevan, D. Cryoprecipitate: no longer the best therapeutic choice in congential fibrinogen disorders? / D. Bevan // Thrombosis research. – 2009; 124(2):12–15.

4. Peyvandi, F., Moerloose, P. Rare bleeding disorders / F. Peyvandi, P. Moerloose // Haemophilia. – 2012;18(4): 148–153.

2. Яковлева, Е.В. Наследственная афибриногенемия: обзор литературы и клинические наблюдения / Е.В. Яковлева., В.Л. Сурин, Д.С. Селиванова, А.М. Сергеева [и др.] // Терапевтический архив. – 2016. – №12. – С. 120 – 125.

3. Rabe, F., Salomon, E. Uber-faserstoffmangel in Blute bei einem Falle von Haemophilie / F. Rabe, E. Salomon // Arch Int Med. – 1920; 95: 2

4. Neerman-Arbez, M., Honsberger, A., Antonarakis, S.E., Morris, M.A. Deletion of the fibrinogen alpha-chain gene (FGA) causes congenital afibrogenemia / M. Neerman-Arbez [et al.] // J Clin Invest. – 1999; 103: 215–218.

5. Войцеховский, В.В., Заболотских, Т.В., Целуйко, С.С. Приобретенные коагулопатии, обусловленные дефицитом К-витаминзависимых факторов свертывания крови / В.В. Войцеховский [и др.] // Амурский медицинский журнал. – 2019. – № 1 (25). – С. 59–71.

6. Peyvandi, F. Result of an international, multicenter pharmacokinetic trial in congential fibrinogen deficiency / F. Peyvandi // Thrombosis research. – 2009;124(2):9–11.

7. Яковлева, Е.В., Коняшина, Н.И., Горгидзе, Л.А., Лаврова, П.С. Наследственная гипофибриногенемия: кровотечения или тромбозы? / Е.В. Яковлева [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2020. – №1. – С. 54.

8. Casini, A., Blondon, M., Lebreton, A., Koegel, G., Tintillier, V., de Maistre, E., Gautier, Ph., Biron, Ch., Neerman-Arbez, M., de Moerloose, Ph. Natural history of patients with congenital dysfibrinogenemia / // Blood. –2015;125(43):553–561.

9. Iwaki, T., Sandoval-Cooper, M.J., Paiva, M., Kobayashi, T., Ploplis, V.A., Castellino, F.J. Fibrinogen stabilizes placental–maternal attachment during embryonic development in the mouse / T. Iwaki [et al.] // Am. J. Pathol. – 2002;160(3):1021–1034.

10. Bouvier, S., Chea, M., Ripart. S., Hanss. M., de Mazancourt, Ph., Gris, J.Ch. Successful pregnancy under fibrinogen substitution with heparin and aspirin in a woman with dysfibrinogenemia revealed by placenta abruption / S. Bouvier [et al.] // Thrombosis and haemostasis. – 2018;8;118(11):2006–2008. – DOI: 10.1055/s-0038-1673615. – ISSN 0340-6245.

11. Amri, Y., Kallel, Ch., Becheur, M., Dabboubi, R., Elloumi, M., Be laaj, H. Kammoun S., Messaound, T., de Moerloose, Ph.. Toumi, N. El H. Hypodysfibrinogenemia: a novel abnormal fi brinogen associated with bleeding and thrombotic complications / Y. Amri [et al.] // Clin. Chim. Acta. – 2016;460(1):55–62.

CONGENITAL DEFECTS OF FIBRINOGEN IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

Kabaeva E.N.[1], Tsvirko D.G.[1], Bogomolov A.N.[2], Shashok L.V.[3], Zukhovitskaya E.V.[4], Dubovskaya S.V.[5]

[1] Belarusian State Medical University
[2] State institution «Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child»,
[3] Minsk Clinical Consultative and Diagnostic Center,
Minsk, Republic of Belarus
[4] Grodno State Medical Universit,
Grodno, Republic of Belarus
[5] Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology,
Minsk, Republic of Belarus

The article presents the data of hereditary fibrinogen deficiency – a rare hereditary coagulopathy in women of reproductive age, who are observed in the Republic Center of the Pathology of Hemostasi, and they are delivered at the Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child". The main problems of such women during pregnancy and childbirth are outlined, diagnostic methods and tactics of hemostatic and preventive therapy are described. The need to manage such women by a multidisciplinary team of specialists, including a hematologist-hemostasiologist, obstetrician-gynecologist, anesthesiologist-resuscitator, and neonatologist is emphasized. This publication is devoted to the issues of diagnosing congenital defects of the hemostatic system and rational obstetric tactics for managing such patients.

Keywords: congenital fibrinogen deficiency, hypofibrinogenemia, afibrinogenemia, reproduction, pregnancy, delivery.

Поступила 15.10.2023

УДК 618.33-007-07-089

СИНДРОМ ПЕНА-ШОКЕЙРА 1 ТИПА У ПЛОДА: ДИАГНОСТИКА И АКУШЕРСКАЯ ТАКТИКА

Карбанович В.О.[1], Прибушеня О.В.[1,2]

[1] Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
[2] Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Синдром Пена-Шокейра 1 типа (ПШС 1 типа) (Pena-Shokeir syndrome type 1, #208150, OMIM) – группа летальных артрогрипозов, которая характеризуется контрактурами в нескольких группах суставов, черепно-лицевыми дисморфиями, задержкой роста плода (ЗРП), гипоплазией легких и многоводием.

Нами выполнен ретроспективный анализ беременности и родов у 10 пациенток с ПШС 1 типа у плода. Всего В ГУ РНПЦ «Мать и дитя» зарегистрировано 15 случаев ПШС 1 типа. Средний срок установления диагноза при ультразвуковом исследовании (УЗИ) составил 18,62±0,99 недель. В 5 из 10 наблюдений установлено многоводие, во всех случаях отмечено его прогрессирующее течение. Прервано 6 из 15 беременностей по медико-генетическим показаниям. Нами отмечена 100 % летальность синдрома: 4 плода погибли внутриутробно, 5 новорожденных умерли в раннем неонатальном периоде. Время жизни новорожденных колебалось от 5 минут до 1 месяца.

Ключевые слова: артрогрипоз, множественный врожденный артрогрипоз, последовательность деформаций, связанная с акинезией плода, синдром Пена-Шокейра 1 типа, фенотип Пена-Шокейра.

Введение. ПШС 1 типа – это гетерогенная группа летальных артрогрипозов с аутосомно-рецессивным (АР) типом наследования (частота 1 на 1000000), которая характеризуется выраженным снижением или отсутствием активных движений у плода, а также комплексом вторично формирующихся патологических изменений [1].

Установлено, что артрогрипоз развивается под влиянием эндогенных (генетических) и экзогенных (окружающая среда) факторов, приводящих к нарушению подвижности эмбриона/плода. Фенотип Пена-Шокейра описан у плода при поражении нервномышечной системы, в том числе вирусной этиологии (вирус краснухи, ветряной оспы, Зика), миопатиях (наследственные и врожденные), васкулопатиях, патологии соединительной ткани (хондродисплазии), рестриктивных дермопатиях. Доказано негативное влияние на двигательную активность плода ряда лекарственных средств (миорелаксанты, некоторые противоэпилептические средства), алкоголя, кокаина, антител к нейротрансмиттерам и рецепторам к ацетилхолину плода. Такие факторы, как маловодие, многоплодная беременность, а также пороки развития и опухоли матки не являются причинами этой патологии [1, 2, 3, 4].

В основе патогенеза заболевания лежит нарушение нервномышечной передачи, обусловленное мутацией в гене MUSK 9q31.3. Мутация в указанном гене также описана при некоторых других нервномышечных заболеваниях, например, при врожденном миастеническом синдроме. Существует гипотеза, что ПШС 1 типа представляет собой фенотипически наиболее тяжелый вариант ряда заболеваний

нервномышечного спектра. Ранняя манифестация коррелирует с более тяжелыми фенотипическими проявлениями [1].

Фенотип ПШС 1 типа впервые описан Pena и Shokeir (1974, 1976) на основании патологоанатомического исследования погибших плодов и включает множественные контрактуры в нескольких группах суставов, камптодактилию, лицевые дисморфии, задержку роста плода (ЗРП), короткий кишечник, короткую пуповину, а также гипоплазию легких. В литературе описано около 100 случаев ПШС 1 типа с преимущественно АР типом наследования. К настоящему времени выявлено около 30 разновидностей заболевания с вариабельной комбинацией вышеперечисленных признаков [1, 5].

Диагностика заболевания является проблематичной и начинается с УЗИ плода. «Ключевыми» УЗ маркерами являются акинезия/гипокинезия плода, вынужденное положение конечностей, ранняя ЗРП, гипоплазия грудной клетки, которые чаще устанавливаются в сроке беременности 18–20 недель. С 26–27 недель гестации развивается выраженное прогрессирующее многоводие. Описанная патология является летальной: 30 % плодов погибают внутриутробно, в 70 % случаев смерть наступает в раннем неонатальном периоде. Диагноз уточняется при патологоанатомическом исследовании абортуса/погибшего плода (новорожденного) и подтверждается обнаружением мутации в гене MUSK 9q31.3 [1, 3, 6].

При установлении синдрома ПШС 1 типа проводится медико-генетическое консультирование (МГК) семьи с целью определения тактики ведения беременности и родов, а также оценки прогноза для потомства и планирования последующей беременности.

Цель: изучить современные подходы к диагностике и ведению беременности с ПШС 1 типа у плода.

Материалы и методы. Обзор литературы выполнялся в поисковых системах PubMed, Wiley Online Library, eLibrary с использованием ключевых слов «артрогрипоз», «множественный врожденный артрогрипоз», «последовательность деформаций, связанная с акинезией плода», «синдром Пена-Шокейра 1 типа», «фенотип Пена-Шокейра». Информация получена из генетических карт обследованных пациенток. Под семейной формой мы понимали повторные случаи заболевания с аналогичной клиникой в одной семье. УЗИ проводились на аппарате Voluson E8 с использованием трансабдоминального конвексного датчика 5 МГЦ. Анализ кариотипа выполнялся с помощью стандартной методики GTG-banding. В случае прерывания беременности плоды подвергались патологоанатомическому исследованию. При определении возраста плода учитывали срок гестации. Срезы парафиновых блоков окрашивали гематоксилин-эозином. Статистическая обработка полученных данных выполнялась на персональной ЭВМ с использованием статистических пакетов Excel, Statistica 10.0.

Результаты и их обсуждение. В наше исследование были включены беременные с ПШС 1 типа у плода или у новорожденного, проходившие обследование в РНПЦ «Мать и дитя» с 1972 года по настоящее время. Диагноз установлен на основании УЗИ и патологоанатомического исследования пораженных плодов. Всего зарегистрировано 15 случаев ПШС 1 типа в 10 семьях. Средний возраст пациенток составил 30,6±7,34 года. В 5 семьях (10/15) установлена семейная форма заболевания у плода, в остальных семьях (5/10) выявлено по одному случаю заболевания ПШС 1 типа (5/15).

Проанализирован соматический анамнез матерей: 6 женщин имели экстрагенитальную патологию, у пациенток с семейной формой синдрома преобладали заболевания костно-суставной системы и соединительной ткани, такие как сколиоз (1), миопия (1), малые аномалии сердца (1). У беременных со спорадической формой диагностированы эндокринная патология (аутоиммунный тиреоидит – 1 случай, гипотиреоз – 2) и хронический гастрит (1).

В нашей группе исследования беременность осложнилась угрозой прерывания (4/15), тяжелым ранним токсикозом (2/15), а также острой респираторной инфекцией (2/15). У 5 женщин акушерский анамнез был отягощен эпизодами самопроизвольного прерывания беременности в 1-м триместре.

В 10 наблюдениях проведен комбинированный скрининг, по результатам которого ни одна беременная не вошла в группу высокого риска по хромосомным заболеваниям.

В 10 наблюдениях пациенткам проводилось УЗИ плода. В 5 случаях УЗИ плода не проводилось ввиду внедрения этого вида исследования в диагностическую практику в конце 1980-х годов. Средний срок установления диагноза по УЗИ составил 18,62±0,99 недель. На рисунке 1 представлены УЗ маркеры заболевания, которые были установлены у обследованных плодов, что согласуется с литературными данными [1, 2, 3, 7]. В 50 % наблюдений (5/10) установлено многоводие, во всех случаях отмечено его прогрессирующее течение. Средний срок установления многоводия составил 24,0±4,36 недель. Однако в одном из случаев при УЗ сканировании плода не было выявлено маркеров ПШС 1 типа.

Рисунок 1 – УЗ-маркеры ПШС 1 типа у плода

Примечание: а – фиксированное положение конечностей: верхние конечности в состоянии сгибания, нижние – в состоянии разгибания; б – эквиноварусная деформация стоп; в – «стопы-качалки»; г – водянка плода.

В большинстве случаев УЗ маркеры артрогрипоза выявляются во 2-м или 3-м триместре [2, 3]. Однако в 80 % случаев в нашей группе исследования заболевание диагностировано до 22 недель беременности.

Беременные с ПШС 1 типа отмечают нарушение восприятия шевелений плода от снижения до полного отсутствия. Движения плода необходимы для нормального развития мышц, суставов, костной и легочной ткани. Подвижность лица, тела и конечностей, дыхательные и глотательные движения могут быть оценены при УЗ сканировании плода начиная с 12 недель беременности и служат чувствительными и специфичными маркерами его неврологического статуса. Выявление в 1-м триместре таких УЗ признаков, как акинезия/гипокинезия плода, фиксированное положение конечностей и подкожный отек (кистозная гигрома/водянка плода) могут свидетельствовать в пользу летальной формы артрогрипоза. В такой ситуации целесообразно проведение динамического УЗ сканирования плода продолжительностью 30–45 минут в 14, 16, 18, 20, 22 недели гестации с целью дифференциальной диагностики ПШС 1 типа с другими летальными формами артрогрипоза и установления срока манифестации многоводия [2, 3]. Как в описанных литературных источниках, в нашей группе исследования пациентки также указывали на значительное снижение шевеления плодов во всех наблюдениях.

Во всех случаях пренатальной диагностики ПШС 1 типа семьям проведено МГК, рекомендовано проведение инвазивной пренатальной диагностики (ИПД) – амниоцентеза (АЦ) с целью кариотипирования плода и исключения хромосомных заболеваний. АЦ проведен в 5 случаях, в 3 – получен отказ, в 1 – процедура не проведена в связи с наличием противопоказаний. Во всех наблюдениях установлен нормальный кариотип плода.

При раннем установлении диагноза (до 22 недель гестации) целесообразно прерывание беременности с последующим патологоанатомическим исследованием абортуса и молекулярно-генетической диагностикой. Если семья принимает решение пролонгировать беременность, рекомендуется проведение УЗИ плода в динамике [1, 2].

В нашей группе прервано 6 из 15 беременностей по медико-генетическим показаниям, 2 пациентки отказались от прерывания. Средний срок прерывания оказался 18,16± 0,69 недель. Средний срок родоразрешения – 36,44±4,47 недель. Операция кесарево сечение проведена 4 пациенткам, 5 женщин родоразрешены через естественные родовые пути. Показаниями к операции явились оперированная матка, поперечное положение плода, антенатальная гибель плодов в сроке 29 и 31 недели беременности. Родоразрешение таких беременных рекомендуется осуществлять в лечебных учреждениях IV перинатального уровня. K. M. Niles et al. (2019) рекомендуют проведение плановой операции кесарево сечение, что обусловлено высокой частотой тазового предлежания у плодов с ПШС 1 типа, а также сочетанием заболевания с остеопенией/остеопорозом у плода [2, 3]. На наш взгляд, вопрос о методе родоразрешения нуждается в дополнительном обсуждении, учитывая неблагоприятный прогноз для жизни и здоровья плода с указанным заболеванием.

ПШС 1 типа является летальной патологией, 30 % плодов погибает внутриутробно, а новорожденные обычно умирают в первый месяц жизни. Причинами ранней смерти детей признаны врожденные пороки развития (ВПР) центральной нервной системы (ЦНС), несовместимые с жизнью, и тяжелая дыхательная недостаточность вследствие гипоплазии легких. Нами отмечена 100 % летальность синдрома: 4 плода погибли внутриутробно, 5 новорожденных умерли в раннем

неонатальном периоде. Время жизни новорожденных колебалось от 5 минут до 1 месяца.

Выжившим новорожденным целесообразно проведение анализа на кариотип, эхокардиографии, МРТ головного мозга [1].

Патологоанатомическое исследование абортуса/погибшего плода (новорожденного) помогает дополнить данные пренатальной диагностики, определить показания для генетического обследования и повысить точность оценки риска повтора заболевания в последующую беременность. Boyd P.A. et al (2004) продемонстрировали целесообразность проведения аутопсии для уточнения диагноза и прогноза для потомства: в 35 случаях из 132 (27 %) риск повтора был изменен, в 14 % – увеличен [8].

Ведущими патологоанатомическими признаками болезни в группе исследования явились множественные контрактуры суставов (плечевых, локтевых, лучезапястных, коленных, голеностопных), эквиноварусная деформация стоп или форма «стопы-качалки», лицевые дисморфии (гипертелоризм, клювовидный нос, микрогнатия, расщелина неба, низко посаженные диспластичные уши), гипоплазия грудной клетки. Также были описаны камптодактилия/синдактилия, отсутствие пальмарной исчерченности, деформация конечностей и/или позвоночника, непропорционально крупная голова, маленький рот, короткая шея, гипо/аплазия скелетных мышц, ЗРП, короткий кишечник, короткая пуповина, крипторхизм, остеопороз. Гистологическое исследование поперечнополосатой мускулатуры продемонстрировало частичную мышечную атрофию, реже – замещение мышц жировой или фиброзной тканью. Описанные патологоанатомические находки согласуются с данными литературы [2, 5, 7, 9].

Для уточнения диагноза следует проводить ***дифференциальную диагностику*** с трисомией 18, летальной формой синдрома множественных птеригиумов (#253290, OMIM), летальными синдромами врожденных контрактур и цереброокуло-фациоскелетным синдромом (#214150, OMIM). Нормальный кариотип, отсутствие птеригиумов с флексорными контрактурами, микрофтальмии и микроцефалии указывают на ПШС 1 типа [1, 5, 10].

Основную роль в патогенезе заболевания играют нарушения в молекулярных механизмах нервномышечной передачи. В литературе описана шведская семья с пятью пораженными плодами и датская община, в которой заболевание установлено у 11 плодов. У всех обследованных плодов выявлена мутация в гене MUSK 9q31.3. MUSK (muscle, skeletal, receptor tyrosine kinase) – рецепторный белок, ответственный за нервномышечный синаптогенез, нарушение его работы приводит к формированию фенотипа Пена-Шокейра и гибели плода/новорожденного. Проведение молекулярно-генетического анализа на мутацию в гене MUSK 9q31.3 позволяет подтвердить диагноз, рассчитать риск повтора у потомства, а также решить вопрос о целесообразности проведения преимплантационного генетического тестирования или ИПД – биопсии ворсин хориона (БВХ) и АЦ в последующую беременность. Niles K.M. et al (2019) рекомендуют проведение полноэкзомного секвенирования, что позволяет подтвердить ПШС 1 типа, провести дифференциальную диагностику с другими летальными формами аргрогрипозов, а также выявить новые, ранее не описанные в литературе мутации со схожими клиническими проявлениями [2].

Учитывая аутосомно-рецессивный тип наследования заболевания, риск повтора в семьях с отягощенным анамнезом по ПШС 1 типа следует оценивать в 25 %.

При отсутствии уточненного диагноза риск повтора составляет 3–5 %, при вовлеченности ЦНС – 7 % [1, 2].

Заключение. Неблагоприятный прогноз для жизни и здоровья плода при ПШС 1 типа диктует необходимость ранней диагностики указанной патологии. Это заболевание следует включать в дифференциальный диагноз во всех случаях пренатально выявленного множественного артрогрипоза в сочетании с гипоплазией легких, ЗРП и прогрессирующим многоводием, манифестирующим во 2-м и начале 3-его триместра. Тщательный сбор семейного анамнеза, а также качественная УЗ диагностика и патологоанатомическое исследование играют ключевую роль для установления диагноза.

Выявление УЗ-маркеров ПШС 1 типа во время беременности диктует необходимость более продолжительного и детального сканирования плода, что включает:

- проведение УЗИ продолжительностью 30–45 минут с интервалом в 2 недели;
- оценку вовлеченности туловища и конечностей плода, включая движения в суставах, описание расположения и формы кистей и стоп, оценка деформаций длинных трубчатых костей и позвоночника и степени их оссификации, подвижности диафрагмы, глотательных движений плода;
- исследование области лица и шеи с целью выявление дисморфий, характерных для ПШС 1 типа;
- тщательный УЗ сканирование головного мозга и грудной полости плода, с целью исключения ВПР ЦНС и оценки срока манифестации гипоплазии легких как наиболее чувствительных предикторов неблагоприятного прогноза для жизни и здоровья плода;
- оценку количества околоплодных вод с 18 недель беременности с интервалом в 2 недели для оценки срока манифестации многоводия.

При МГК семьи обсуждается прогноз настоящей беременности. Предлагается проведение АЦ с целью исключения хромосомных заболеваний у плода. Обсуждается целесообразность пролонгирования беременности. Диагноз уточняется при патологоанатомическом исследовании абортуса/погибшего плода (новорожденного) и подтверждается обнаружением мутации в гене MUSK 9q31.3. Следует информировать семью, что при каждой последующей беременности риск заболевания у плода составляет 25 %, поэтому при наличии репродуктивных планов женщинам с отягощенным семейным анамнезом по ПШС 1 типа следует рекомендовать проведение ИПД – БВХ в сроке 11–13 недель или АЦ в 16–18 недель беременности с последующей молекулярно-генетической диагностикой.

На наш взгляд, метод родоразрешения следует обсуждать коллегиально, учитывая прогноз для жизни и здоровья плода и акушерскую ситуацию.

Представленное исследование будет способствовать накоплению сведений о пренатальных УЗ и постнатальных проявлениях ПШС 1 типа, повышению эффективности диагностики этого заболевания и оптимизации тактики ведения таких беременностей.

Литература

1. Adam, S. Pena-Shokeir syndrome: current management strategies and palliative care / S. Adam, M. Coetzee, E. M. Honey // Appl. of Clin. Genet. – 2018. – Vol. 11. – P. 111–120.

2. Niles, K.M. Fetal arthrogryposis multiplex congenita/fetal akinesia deformation sequence (FADS) / Aetiology, diagnosis, and management / K.M. Niles [et al.] // Prenat. Diagn. – 2019. – Vol. 39, № 9. – P. 720–731.

3. Filges, I. Fetal arthrogryposis: Challenges and perspectives for prenatal detection and management / I. Filges, S. Tercanli, J.G. Hall // Am. J. of Med. Genet. Part C: Semin. in Med. Genet. – 2019. – Vol. 181, № 3. – P. 327–336.

4. Hall, J.G. Classification of arthrogryposis / J.G. Hall, E. Kimber, K. Dieterich // Am. J. of Med. Genet. Part C: Semin. in Med. Genet. – 2019. – Vol. 181, № 3. – P. 300–303.

5. Hall, J.G. Pena-Shokeir phenotype (fetal akinesia deformation sequence) revisited / J.G. Hall // Birth. Defects Res. A Clin. and Mol. Teratol. – 2009. – Vol. 85, № 8. – P. 677–694.

6. 601296. Muscle, Skeletal, Receptor Tyrosine Kinase; Musk [Electronic resource] // OMIM: An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders: Updated May 16, 2023. – Mode of access: https://www.omim.org/entry/601296. – Date of access: 17.05.2023.

7. Skaria, P. Arthrogryposis multiplex congenita in utero: radiologic and pathologic findings / P. Skaria, A. Dahl, A. Ahmed // The J. of Matern.– Fetal & Neonatal Med. – 2017. – Vol. 32, № 3. – P. 502–511.

8. Boyd, P.A. Autopsy after termination of pregnancy for fetal anomaly: retrospective cohort study [Electronic resource] / P.A. Boyd [et al.] // BMJ. – 2004. – Vol. 328, № 7432. – Mode of access: https://www.bmj.com/content/328/7432/137.long. – Date of access: 17.05.2023.

9. Щеголев, А.И. Гипоплазия легких: причины развития и патологоанатомическая характеристика / А.И. Щеголев, У.Н. Туманова, В.М. Ляпин // Междунар. журн. приклад. и фундам. исслед. – 2017. – № 4–3. – С. 530–534.

10. Phenotypic Series – PS253310. Lethal congenital contracture syndrome – PS253310 – 11 Entries [Electronic resource] // OMIM: An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders: Updated May 16, 2023. – Mode of access: https://www.omim.org/phenotypicSeries/PS253310. – Date of access: 17.05.2023.

PENA-SHOKEIR SYNDROME TYPE 1 IN FETUS: DIAGNOSTICS AND MANAGEMENT

Karbanovich V.O.[1], Pribushenya O.V.[1,2]

[1] *Institute for Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Educational Institution «Belarusian State Medical University»,*
[2] *State institution «Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child», Minsk, Republic of Belarus*

Pena-Shokeir syndrome type 1 is a group of lethal arthrogryposis, which is characterized by contractures in several groups of joints, craniofacial dysmorphia, fetal growth restriction, lung hypoplasia and polyhydramnios.

We performed a retrospective analysis of pregnancy in 10 patients with type 1 PSS in fetus. 15 cases of PSS type 1 were registered. The average time of ultrasound diagnosis was 18.62±0.99 weeks. In 50.0±15.81 % (5/10) of observations polyhydramnios was detected, its progressive increase was noted in all cases and in 3 cases developed severe polyhydramnios. 40.0±6.15 % (6/15) of pregnancies were terminated for medical and genetic reasons. We noticed 100 % mortality of the syndrome: 4 fetuses died in utero, 5 newborns died in the early neonatal period. The lifespan of newborns ranged from 5 minutes to 1 month.

Keywords: arthrogryposis, arthrogryposis multiplex congenita, fetal akinesia deformation sequence, Pena-Shokeir syndrome type 1, Pena-Shokeir phenotype

Поступила 15.10.2023

УДК 618.11-006.2-07-08

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Корсак Н.В., Небышинец Л.М.

Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет», г.Минск, Республика Беларусь

Резюме. В статье представлен обзор литературы о распространенности синдрома поликистозных яичников, его негативном участии в развитии бесплодия, сердечно-сосудистой патологии, сахарного диабета 2-го типа, рака эндометрия и депрессии у женщин. Приведены современные принципы диагностики синдрома поликистозных яичников у взрослых и подростков в соответствии с Международным научно-обоснованным руководством по оценке и лечению синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), опубликованным в 2023 году. Особое внимание уделено мерам, которые можно и нужно принимать после установления диагноза СПКЯ.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, гиперандрогения, инсулинорезистентность, ановуляция, бесплодие.

Введение. Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является серьезной проблемой общественного здравоохранения с репродуктивными, метаболическими и психологическими особенностями. По данным Международного научно-обоснованного руководства по оценке и лечению синдрома поликистозных яичников, опубликованного в 2023 году, СПКЯ встречается у 10 % женщин репродуктивного возраста. При этом до 70 % женщин живет с недиагностированным СПКЯ [1]. Таким образом, синдром поликистозных яичников можно считать одним из наиболее распространенных заболеваний человека и единственной наиболее распространенной эндокринной аномалией у женщин репродуктивного возраста.

Цель исследования: провести анализ современных данных по проблеме синдрома поликистозных яичников, его влиянию на здоровье женщин и актуальным подходам к диагностике и лечению данного заболевания.

Материалы и методы. Систематический анализ и обобщение литературных данных с 1999 по 2023 годы.

СПКЯ – это многофакторное заболевание, его этиология практически неизвестна. Подростки и женщины с СПКЯ чаще всего обращаются к врачу-акушеру-гинекологу в связи с симптомами гирсутизма и/или акне, нарушениями менструального цикла и/или бесплодием. Но стоит помнить, что эти пациенты помимо заболеваний/состояний со стороны женской репродуктивной системы, к которым также относятся рак эндометрия и осложнения беременности [2], имеют и другие особенности, включая психологические (тревожность, депрессия, расстройства сна и пищевого поведения) [3–4], дерматологические (гирсутизм, нигроидный акантоз и акне) и метаболические особенности (инсулинорезистентность, метаболический синдром, диабет 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания) [5–7].

Диагностика и лечение СПКЯ остаются сложными, включая точное определение индивидуальных диагностических критериев, выраженную клиническую

неоднородность, влияние избыточного веса, этнические различия и различия на протяжении всей жизни. Эти факторы способствуют различиям в диагностике и ведении таких пациентов.

Исходя из высокой распространенности и значительного воздействия на здоровье необходимо глубокое понимание проявлений СПКЯ для выбора подходящих терапевтических вмешательств для конкретных расстройств в разные возрастные периоды женщины.

В 1935 году Штейн и Левенталь опубликовали серию случаев семи женщин с аменореей, гирсутизмом и двусторонним поликистозом яичников, состоянием, которое позже стало известно, как синдром поликистозных яичников [8]. Однако находки поликистоза яичников датируются по крайней мере за столетие до этого [9]. С момента своего первоначального описания в 1935 году определение СПКЯ претерпело несколько изменений.

На консенсусной конференции Национального института здравоохранения (NIH), состоявшейся в 1990 году, СПКЯ был определен как хроническая ановуляция с клинической и/или биохимической гиперандрогенией при исключении других имитирующих этиологий, таких как дисфункция щитовидной железы или надпочечников [10].

В 2003 году спонсируемая Роттердамским Европейским обществом репродукции человека/Американским обществом репродуктивной медицины (ESHRE/ASRM) консенсусная рабочая группа по СПКЯ предложила более широкое определение синдрома. В соответствии с Роттердамскими критериями для диагностики СПКЯ необходимо наличие двух из трех следующих критериев: наличие поликистозных яичников (12 или более фолликулов либо увеличенный объем яичников >10 см^3), олиго-овуляция или ановуляция, клинические и/или биохимические признаки гиперандрогении [11].

Следует отметить, что СПКЯ является диагнозом исключения, поэтому перед постановкой данного диагноза необходимо исключить другие состояния, которые приводят к развитию нерегулярных менструальных циклов, гиперандрогении и изменений яичников, выявляемых при ультразвуковом исследовании. К таким состояниям относятся заболевания щитовидной железы, гиперпролактинемия, неклассическая врожденная гиперплазия надпочечников, гипогонадотропный гипогонадизм, болезнь Кушинга, а также опухоли, продуцирующие андрогены [1, 11].

В 2009 году Общество избытка андрогенов и СПКЯ (AE-PCOS) опубликовало отчет рабочей группы, в котором подчеркивается, что СПКЯ является, в первую очередь, гиперандрогенным расстройством, и для постановки диагноза СПКЯ требуется обязательное наличие гиперандрогении в сочетании либо с овуляторной дисфункцией, либо с наличием поликистозных яичников при ультразвуковом исследовании [12]. При этом ни одна из вышеперечисленных групп не предложила различных критериев для диагностики СПКЯ у подростков.

В согласованном заявлении NIH 2012 года дополнительно классифицируются 4 фенотипа СПКЯ на основе критериев, используемых для установления диагноза. К ним относятся фенотип A (гиперандрогения, овуляторная дисфункция и наличие поликистозных яичников при УЗИ), фенотип B (гиперандрогения и овуляторная дисфункция), фенотип C (гиперандрогения и наличие поликистозных яичников при УЗИ) и фенотип D (овуляторная дисфункция и наличие поликистозных яичников при УЗИ) [13].

В 2018 году было опубликовано Международное научно-обоснованное руководство по оценке и лечению синдрома поликистозных яичников, в котором одобряется использование Роттердамских критериев для постановки диагноза СПКЯ у взрослых, но с внесенными изменениями по необходимому количеству фолликулов в яичнике для подтверждения наличия поликистозных яичников при ультразвуковом исследовании [14]. В 2023 году были опубликованы обновленные рекомендации Международного руководства, в которых также одобряется использование данных критериев, но с изменениями ультразвукового критерия, а также данное руководство рекомендует использовать уровень антимюллерова гормона для постановки диагноза у взрослых [1].

Согласно рекомендациям Международного научно-обоснованного руководства по оценке и лечению синдрома поликистозных яичников от 2023 года для постановки диагноза у пациентки необходимо выявить как минимум два из трех критериев, таких как нерегулярные менструальные циклы или овуляторная дисфункция, клиническая или биохимическая гиперандрогения, поликистозная морфология яичников при ультразвуковом исследовании [1].

Овуляторная дисфункция часто проявляется аменореей, нерегулярными менструальными циклами или бесплодием. У женщин и подростков старше трех лет после менархе нерегулярные менструальные циклы определяются как циклы продолжительностью менее 21 дня или более 35 дней, менее 8 полных циклов в год или более 90 дней в течение любого 1 цикла. У подростков в первый год после менархе нерегулярность менструального цикла является нормой как часть пубертатного перехода. От 1 года до 3 лет после менархе менструальный цикл считается нерегулярным, если он менее 21 дня и более 45 дней. При отсутствии менструации у девочек в возрасте 15 лет или через 3 года после телархе имеет место первичная аменорея [1, 15, 16].

У подростков с нерегулярным менструальным циклом возникают трудности при постановке диагноза. В международном руководстве внимание специалистов акцентируется на том, что в течение восьми лет после менархе требуется как наличие гиперандрогении, так и овуляторной дисфункции, а использование критерия поликистозных яичников при УЗИ и определения уровня антимюллерова гормона (АМГ) в сыворотке крови не рекомендуется из-за высокой частоты мультифолликулярных яичников в этом возрастном интервале. Поэтому подросткам с признаками СПКЯ, но не отвечающим диагностическим критериям, можно рассмотреть «повышенный риск» и рекомендовать повторную оценку при наступлении полной репродуктивной зрелости через 8 лет после менархе [1].

Необходимо помнить, что овуляторная дисфункция может возникать при регулярных циклах. Если необходимо подтвердить ановуляцию, можно определить уровень прогестерона в сыворотке крови за 7 дней до предполагаемой менструации [1, 14].

Гиперандрогения является ключевой диагностической особенностью СПКЯ, имеющей место у 60–100 % женщин с СПКЯ. Выделяют клиническую (гирсутизм, облысение и прыщи) и биохимическую гиперандрогению. Для оценки биохимической гиперандрогении рекомендовано использовать рассчитанный свободный тестостерон, свободный андрогенный индекс или расчетный биодоступный тестостерон. Обычно используется уровень свободного тестостерона, рассчитанного по формуле Vermeulen et al, как и индекс свободных андрогенов (FAI = 100 X (общий

тестостерон/SHBG). Прямые анализы тестостерона широко используются, однако недостатки в точности этих анализов ограничивают их использование. Если общий или свободный тестостерон не повышен, для диагностики биохимической гиперандрогении могут быть определены андростендион и дегидроэпиандростерона сульфат. При интерпретации уровней андрогенов необходимо руководствоваться референсными диапазонами используемой лаборатории [1, 17, 18].

При использовании женщиной комбинированных оральных контрацептивов надежная оценка биохимической гиперандрогении невозможна в связи с влиянием эстрогенного компонента этих контрацептивов на синтез глобулина, связывающего половые гормоны. Поэтому, если необходимо оценить биохимическую гиперандрогению у женщин на гормональной контрацепции, рекомендуется прекратить прием препаратов в течение как минимум трех месяцев перед исследованием, используя в это время негормональные методы контрацепции [1, 14].

Клиническими проявлениями легкого и умеренного избытка андрогенов являются гирсутизм, акне и алопеция. Подсчитано, что более 80 % женщин с клиническими проявлениями гиперандрогении имеют СПКЯ [17].

Гирсутизм является серьезной медицинской проблемой для женщин. В целом им страдают около 5-15 % женщин, он обычно связан с косметическими проблемами, развитием стресса и депрессии. Большая часть гирсутизма у женщин связана с избытком андрогенов, а основной причиной является СПКЯ [19].

Клинические проявления легкого и умеренного избытка андрогенов встречаются чаще, включая гирсутизм, прыщи и алопецию. Для оценки гирсутизма используется модифицированная шкала Ферримана-Галлвея. Данная шкала оценивает наличие терминальных волос на 9 областях тела с оценкой каждой области от нуля до четырех. Согласно данным последних рекомендаций наличие ≥4 баллов указывает на наличие гирсутизма. Выпадение волос на коже головы у взрослых обычно оценивается визуально по шкале Людвига [1].

На современном этапе нет исследований, оценивающих облысение у подростков. По этим причинам легкие прыщи и облысение не рекомендуется использовать в качестве диагностических критериев клинической гиперандрогении у подростков [1].

Акне связано с биохимической гиперандрогенией. Общепринятых визуальных критериев для оценки акне нет.

Признаки и симптомы тяжелого избытка андрогенов могут привести к вирилизации (например, облысению по мужскому типу, тяжелому гирсутизму и клиторомегалии) и маскулинизации. Вирилизация встречается редко [1].

Поликистозная морфология яичников при ультразвуковом исследовании определяется как наличие ≥20 антральных фолликулов в яичнике (ранее 12) или количество фолликулов в одном срезе ≥10 в любом яичнике, или объем яичника ≥ 10 мл при отсутствии желтых тел, кист или доминантных фолликулов в соответствии с последними международными рекомендациями. При ультразвуковой диагностике СПКЯ предпочтительнее использовать трансвагинальный доступ и ультразвуковые датчики с частотным диапазоном 8 МГц. При трансабдоминальном УЗИ лучше всего ориентироваться на объем яичников с порогом ≥10 мл, учитывая сложность надежной оценки количества фолликулов [1, 11, 14].

Уровни АМГ в сыворотке крови выше у женщин с СПКЯ по сравнению с женщинами с нормальной овуляторной функцией. В обновленных рекомендациях по СПКЯ от 2023 года включено определение АМГ в сыворотке крови в качестве

одного из критериев диагностики СПКЯ у взрослых (не ранее, чем через 8 лет после менархе) [1, 20].

Чрезвычайно важным является тот факт, что лица с СПКЯ также подвержены риску потенциально вредных долгосрочных последствий для здоровья.

Инсулинорезистентность (ИР) является одним из наиболее заметных рисков, связанных с СПКЯ. Недавний мета анализ показал, что отношение вероятности развития нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) по сравнению с общей популяцией составляет 3,18, а сахарного диабета 2 типа 2,87. Инсулинорезистентность при СПКЯ встречается у 75 % женщин с нормальным индексом массы тела и у 95 % женщин с избыточным весом. Поэтому пациенты с СПКЯ должны проходить скрининг на наличие инсулинорезистентности во время постановки диагноза СПКЯ и затем каждые 1–3 года. Для оценки гликемического статуса следует провести пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ), определить глюкозу в плазме натощак или HbA1c. Если ПГТТ не был выполнен на этапе прегравидарной подготовки, международное руководство рекомендует предлагать ПГТТ в сроке <20 недель беременности. Также всем женщинам с СПКЯ должен быть предложен тест на 24–28 неделе беременности [1, 21].

Приблизительно 60 % женщин с СПКЯ страдают ожирением, и этот риск, по-видимому, имеет генетическую предрасположенность. У женщин с СПКЯ и гиперандрогенией меняется модель накопления жира. Клинические исследования показали, что женщины с СПКЯ демонстрируют не только повышенное общее ожирение, но и повышенную толщину внутрибрюшинных и мезентериальных жировых отложений по сравнению с женщинами из контрольной группы. Ожирение усиливает признаки СПКЯ, такие как бесплодие и ИР. Поэтому всем женщинам с СПКЯ рекомендовано проводить регулярный мониторинг изменений веса. Мониторинг следует проводить при каждом посещении или как минимум раз в 6–12 месяцев. Рекомендовано измерять вес, рост и окружность талии, рассчитывать индекс массы тела (ИМТ) [1, 17].

Дислипидемия является еще одним ключевым проявлением у пациентов с СПКЯ с распространенностью до 70 %. Международное руководство рекомендует женщинам с СПКЯ и избыточной массой тела или ожирением исследовать липидный профиль натощак (холестерин, липопротеиды низкой плотности, липопротеиды высокой плотности и уровень триглицеридов). Дальнейшая частота скрининга должна основываться на наличии гиперлипидемии и общем риске сердечно-сосудистых заболеваний [1].

Связь между СПКЯ и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) неясна. Женщин с СПКЯ следует относить к группе повышенного риска по развитию ССЗ, если у них есть какие-либо дополнительные факторы риска (ожирение, курение сигарет, дислипидемия, артериальная гипертензия, нарушение толерантности к глюкозе или отсутствие физической активности). Рекомендации по скринингу у женщин с СПКЯ включают измерение веса и индекса массы тела каждые 6–12 месяцев и измерение артериального давления не реже одного раза в год [1, 22].

Женщины с СПКЯ имеют значительно более высокую распространенность обструктивного апноэ во сне по сравнению с женщинами без СПКЯ. Общая распространенность обструктивного апное во сне среди населения колеблется от 9 % до 38 %. Было обнаружено, что частота обструктивного апноэ во сне в 10 раз выше у пациенток с ожирением и СПКЯ. Поэтому рекомендовано уточнять у женщин

наличие симптомов обструктивного апноэ во сне (то есть периодически наступающей остановки дыхания во сне длительностью более 10 секунд в сочетании с постоянным сильным храпом, частыми пробуждениями и выраженной дневной сонливостью или усталостью), и, если таковой имеется, необходимо проводить оценку данного состояния. Простые анкеты для обструктивного скрининга апноэ во сне (например, берлинская анкета) могут помочь в выявлении обструктивного апноэ во сне у женщин с СПКЯ [1, 23].

Еще одним следствием СПКЯ является гиперплазия эндометрия. У женщин с СПКЯ риск развития рака эндометрия, который часто возникает до менопаузы, повышен в 2–6 раз. Но абсолютный риск рака эндометрия остается относительно низким. Повышенная распространенность рака эндометрия при СПКЯ связана с длительным воздействием эстрогенов на эндометрий при ановуляции. Кроме того, эндометрий при СПКЯ может проявлять резистентность к прогестерону. При утолщенном эндометрии и/или факторах риска, которые включают длительную аменорею, аномальное маточное кровотечении, лишний вес, женщинам с СПКЯ рекомендовано трансвагинальное ультразвуковое исследование и/или биопсия эндометрия. При этом рутинный ультразвуковой скрининг толщины эндометрия у женщин с СПКЯ не рекомендуется [1, 14].

Женщины и подростки имеют более высокую распространенность депрессии и тревожных расстройств, поэтому пациенты с СПКЯ должны проходить скрининговую диагностику на наличие депрессии и тревоги. Если обнаружены умеренные или тяжелые депрессивные или тревожные симптомы, необходимо направить пациента к врачу-психотерапевту для дополнительной диагностики и лечения [1, 24, 25].

У женщин с СПКЯ чаще встречаются расстройства пищевого поведения. При подозрении на расстройства пищевого поведения необходимо направить пациента к врачу-психотерапевту и при необходимости назначить лечение [1, 26].

Модификация образа жизни является основным направлением ведения пациентов с СПКЯ. Вмешательство в образ жизни (предпочтительно многокомпонентное, включая диету, физические упражнения и поведенческие стратегии) следует рекомендовать всем пациентам с СПКЯ и избыточной массой тела для снижения массы тела, уменьшения центрального ожирения и резистентности к инсулину [1, 14].

Общие принципы здорового питания должны соблюдаться всеми женщинами с СПКЯ во всем мире. Не выявлено конкретной диеты для женщин с СПКЯ, в большинстве исследований потеря веса улучшила проявления СПКЯ независимо от состава диеты. У женщин с СПКЯ, которые хотят похудеть, может быть эффективным снижение калорий на 30 % (500–700 ккал в сутки). Необходимо информировать пациентов о важности постоянных физических упражнений средней или высокой интенсивности (не менее 75–150 минут в неделю). Поведенческие стратегии, такие как постановка целей и самоконтроль, могут быть полезны для контроля веса и общего самочувствия. У женщин с СПКЯ и повышенным ИМТ или ожирением снижение веса даже на 5–10 % за шесть месяцев значительно улучшает метаболические и психологические показатели, а также показатели фертильности [1, 21, 27, 28].

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) являются препаратами первой линии терапии у взрослых женщин с СПКЯ для лечения гиперандрогении и/или нерегулярных менструальных циклов. Конкретные типы или дозы прогестинов, эстрогенов или их комбинации для лечения взрослых и подростков в настоящее время

не указываются, поскольку нет клинических преимуществ использования высоких доз этинилэстрадиола (≥30 мкг) по сравнению с низкими дозами этинилэстрадиола (<30 мкг) при лечении гирсутизма у взрослых с СПКЯ. Препараты этинилэстрадиола и ципротерона ацетата в дозе 35 мкг следует рассматривать в качестве терапии второй линии по сравнению с другими КОК, учитывая баланс преимуществ и побочных эффектов, включая риск венозных тромбоэмболий. Международное руководство по СПКЯ предлагает следовать рекомендациям ВОЗ по относительным и абсолютным противопоказаниям для использования КОК. Назначение КОК у подростков с диагнозом СПКЯ и у подростков, которые относятся к «группе риска», следует рассматривать для лечения клинической гиперандрогении и/или нерегулярных менструальных циклов [1, 29, 30].

Монотерапия метформином может быть рассмотрена у взрослых с СПКЯ и ИМТ ≥ 25 для улучшения антропометрических и метаболических показателей, включая резистентность к инсулину, уровень глюкозы, липидные профили и уровни андрогенов. Монотерапия метформином может рассматриваться и у подростков, подверженных риску или с СПКЯ. При наличии противопоказаний к приему КОК метформин может быть рекомендован при нерегулярных менструальных циклах.

Метформин в сочетании с КОК рекомендовано использовать для лечения метаболических нарушений у женщин, у которых КОК и изменение образа жизни не привели к желаемым результатам. Считается также, что комбинация КОК и метформина дает небольшую дополнительную клиническую пользу по сравнению с монотерапией КОК или метформином у взрослых с СПКЯ с ИМТ ≤ 30.

В сочетании с КОК метформин может быть наиболее полезным в группах высокого метаболического риска, включая лиц с ИМТ >30, факторами риска диабета, нарушенной толерантностью к глюкозе или этническими группами высокого риска. Кроме этого, в сочетании с КОК метформин можно также рассматривать и у подростков с СПКЯ и ИМТ ≥25, если КОК и изменения образа жизни не способствовали достижению желаемых результатов [1, 14].

Для лечения гирсутизма у женщин с СПКЯ международное руководство рекомендует использование антиандрогенов, таких как спиронолактон, ципротерона ацетат, флутамид и бикалутамид, в тех случаях, когда КОК и/или косметические процедуры не привели к снижению выраженности симптомов в течение шести или более месяцев. При приеме данных препаратов необходимо использовать эффективные методы контрацепции в связи с риском развития побочных эффектов и токсичности [1].

Для уменьшения проявлений гирсутизма женщинам с СПКЯ медицинские работники могут рекомендовать использование лазерной терапии. Уменьшение роста волос, в свою очередь, снизит проявления тревоги и депрессии и положительным образом повлияет на качество жизни. Следует помнить о том, что женщинам с СПКЯ может потребоваться больше сеансов терапии по сравнению с женщинами с идиопатическим гирсутизмом [1, 14].

Для лечения андрогенной алопеции также могут быть рассмотрены КОК в сочетании с антиандрогенами. Обязательным является акцентирование внимания пациентов о необходимости использования эффективной контрацепции при лечении антиандрогенами [1, 14].

Инозитол в любой форме в настоящее время следует рассматривать как экспериментальную терапию при СПКЯ. Инозитол может рассматриваться у женщин с СПКЯ на основе индивидуальных предпочтений с учетом потенциала для улучшения

метаболических показателей, но с ограниченной клинической пользой, включая овуляцию, гирсутизм или вес [1, 31].

Лекарства против ожирения, включая лираглутид, семаглютид и глюкагон подобный пептид-1 (GLP-1) и орлистат могут быть рассмотрены в дополнении к активному вмешательству в образ жизни для снижения веса у взрослых с СПКЯ. Необходимо использовать эффективную контрацепцию для женщин, принимающих агонисты рецепторов GLP-1, так как отсутствуют данные о безопасности их приема во время беременности [1, 14].

Бариатрическая хирургия у женщин с СПКЯ и ожирением может способствовать более эффективному снижению веса, улучшению течения артериальной гипертензии, профилактике и лечению сахарного диабета, гирсутизма, нерегулярных менструальных циклов, восстановлению овуляторных циклов и увеличению частоты наступления беременности. Стоит информировать женщин о том, что есть вероятность быстрого возвращения фертильности, поэтому необходимо использовать эффективные методы контрацепции как до операции, так и после. Тем женщинам, которые планируют беременность, рекомендовано использовать контрацепцию до достижения стабильного веса (обычно через 1 год) для снижения риска замедления роста плода, преждевременных родов, осложнений беременности и длительной госпитализации новорожденного [1, 14].

У женщин с СПКЯ отмечается более высокий риск осложнений во время беременности по сравнению с женщинами без СПКЯ. Независимо от возраста и индекса массы тела беременные женщины с СПКЯ имеют повышенный риск патологической прибавки массы тела, выкидыша, гестационного сахарного диабета, артериальной гипертензии во время беременности и преэклампсии, замедления роста плода и низкого веса при родах, преждевременных родов, родоразрешения путем операции кесарева сечение. В связи с чем необходимы своевременная диагностика данного синдрома на этапе прегравидарной подготовки и разработка индивидуального плана ведения беременности у данной категории женщин [1, 32].

Известно, что вспомогательные репродуктивные технологии у женщин с СПКЯ не приводят к повышению частоты выкидыша, преждевременных родов, нарушения роста плода и родоразрешения путем операции кесарева сечение в сравнении с женщинами без диагноза СПКЯ [1].

Таким образом, всем женщинам с СПКЯ на этапе прегравидарной подготовки и при лечении бесплодия необходимо измерять артериальное давление, учитывая высокий риск гипертензивных расстройств во время беременности, предлагать вмешательство в образ жизни, учитывая вероятное наличие более высокого базового веса и риск патологической прибавки массы тела во время беременности и других осложнений беременности. Также всем женщинам с СПКЯ на этапе прегравидарной подготовки и при лечении бесплодия необходимо предлагать проведение перорального глюкозотолерантного теста, учитывая высокий риск гипергликемии и связанных с ней сопутствующих заболеваний во время беременности. Во время беременности глюкозотолерантный тест нужно повторять на 24–28 неделе беременности. Для улучшения общих показателей здоровья на этапе прегравидарной подготовки необходимо нормализовать вес, артериальное давление, отказаться от курения и употребления алкоголя, начать принимать витамины, нормализовать физическую активность, сон, психическое здоровье. Хронические заболевания, такие как сахарный

диабет, высокое артериальное давление, беспокойство, депрессия и другие психические заболевания должны находиться в стадии компенсации.

Известно, что женщины с СПКЯ часто сталкиваются с бесплодием, учитывая высокую распространенность ановуляции или овуляторной дисфункции.

Терапией первой линии у женщин с бесплодием и СПКЯ является фармакологическая стимуляция овуляции. До проведения индукционной терапии необходимо исключить беременность. В соответствии с Международным научно-обоснованным руководством по оценке и лечению синдрома поликистозных яичников летрозол должен быть фармакологическим препаратом первой линии для индукции овуляции у бесплодных женщин с ановуляцией и СПКЯ без других факторов бесплодия. Однако во многих странах использование летрозола до сих пор не разрешено. В такой ситуации могут применяться другие средства для индукции овуляции – кломифена цитрат отдельно или в сочетании с метформином [1, 14, 33].

К терапии второй линии относятся стимуляция овуляции с использованием гонадотропинов или лапароскопический дриллинг яичников. Не рекомендуется комбинировать гонадотропины с кломифена цитратом при неэффективности кломифена цитрата у женщин с СПКЯ и ановуляторным бесплодием и отсутствием других факторов бесплодия [1, 14].

При отсутствии абсолютного показания к ЭКО/интрацитоплазматической инъекции спермы (ИКСИ), ЭКО может быть предложено женщинам с СПКЯ и ановуляторным бесплодием, если индукционная терапия второй линии не удалась [1, 14].

Заключение. Синдром поликистозных яичников – это многофакторное пожизненное заболевание, наиболее распространенная эндокринная аномалия у женщин репродуктивного возраста. С момента первого описания данного заболевания было проведено большое количество исследований во всем мире, в результате чего подходы к диагностике и лечению претерпели изменения.

Диагноз «синдром поликистозных яичников» должен быть выставлен своевременно согласно диагностическим критериям, изложенным в Международном научно-обоснованном руководстве по оценке и лечению синдрома поликистозных яичников 2023 года. Выбор терапии необходимо основывать на том, нужна женщине беременность или контрацепция, учитывая при этом ее метаболические, психологические и дерматологические особенности.

Модификация образа жизни является основным направлением ведения пациентов с СПКЯ.

Женщины с СПКЯ часто сталкиваются с бесплодием, учитывая высокую распространенность ановуляции или овуляторной дисфункции. Терапией первой линии у женщин с бесплодием и СПКЯ является фармакологическая стимуляция овуляции.

У женщин с СПКЯ отмечается более высокий риск осложнений во время беременности по сравнению с женщинами без СПКЯ. Следовательно, медицинским работникам необходимо своевременно проводить диагностику данного синдрома на этапе прегравидарной подготовки и обеспечивать надлежащее наблюдение за течением беременности у данной категории женщин.

Литература

1. Teede, H. International Evidence-based Guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2023 / H. Teede [et al.]. – Melbourne: Monash University, 2023. – 258 p.

2. Boomsma, C. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome / C. Boomsma [et al.] // Human Reproduction Update. – 2006 – Vol. 12. – No. 6. – P. 673–683.

3. Teede, H. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan / H. Teede, A. Deeks, L. Moran // BMC Medicine. – 2010. –Vol. 8. – No. 41.

4. Moran, L. Polycystic ovary syndrome: a biopsychosocial understanding in young women to improve knowledge and treatment options/ L. Moran [et al.] // Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology. – 2010. – Vol. 31. – P. 24–31.

5. Apridonidze, T. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome / T. Apridonidze [et al.]. // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2005. –Vol. 90. – P. 1929–1935.

6. Legro, R. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: A prospective, controlled study in 254 affected women / R. Legro [et al.]. // Journal of Clinical Endocrinology & Metababolism. – 1999. – Vol. 84. – P. 165–168.

7. Berni, T.R. Women With Polycystic Ovary Syndrome Have an Increased Risk of Major Cardiovascular Events: a Population Study / T.R. Berni, C.L. Morgan, D.A. Rees // J Clin Endocrinol Metab. – 2021. – Vol. 106. – No. 9. – P. 3369–3380.

8. Stein, I.F. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries / I.F. Stein, M.L. Leventhal // American journal of obstetrics and gynecology. – 1935. – Vol. 29. – P. 181–191.

9. Ricardo, A. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report / A. Ricardo [et al.]. // Fertility and Sterility. – 2009. – Vol. 91. – P. 456–488.

10. Hsu Roe, A. The Diagnosis of Policystic Ovary Syndrome in Adolescents / A. Hsu Roe, A. Dokras // Rev Obstet Gynecol. – 2011. – Vol. 4. – P. 45–51.

11. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and longterm health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertility and Sterility. – 2004. – Vol. 81. – P. 19–25.

12. Azziz, R. Task Force on the Phenotype of the Polycystic Ovary Syndrome of The Androgen Excess and PCOS Society. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report / R. Azziz [et al.] // Fertility and Sterility. – 2009. – Vol. 91. – P. 456–488.

13. Johnson, T. National Institutes of Health Evidence-Based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome / T. Johnson [et al.]. – Bethesda, MD: National Institutes of Health, 2012. – 14 p.

14. Teede, H. International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018 / H. Teede [et al.]. – Melbourne: Monash University, 2018. – 198 p.

15. Lemarchand-Béraud T. Maturation of the hypothalamo-pituitary-ovarian axis in adolescent girls / T. Lemarchand-Béraud [et al.] // Journal of Clinical Endocrinology & Metababolism. – 1982. – Vol. 54. – P. 241–246.

16. Slap, G. Menstrual disorders in adolescence / G. Slap // Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. – 2003. – Vol. 17. – P. 75–92.

17. Sanchez-Garrido, M.A. Metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome: Pathogenic role of androgen excess and potential therapeutic strategies / M.A. Sanchez-Garrido, M. Tena-Sempere // Molecular Metabolism. – 2020. – Vol. 35. – P. 1–16.

18. Vermeulen, A. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum / A. Vermeulen, L. Verdonck, J. Kaufman // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 1999. – Vol. 84. – No. 10. – P. 3660–3672.

19. Imran, H.J. Testosterone or Dehydroepiandrosterone Sulfate as A Biomarker for Hirsutism in Women with Polycystic Ovary Syndrome / H. Imran, M. Mansour // Biomedical & Pharmacology Journal. – 2020. – Vol. 13. – P. 1815–1823.

20. Cook, C. Relationship between serum mullerian-inhibiting substance and other reproductive hormones in untreated women with polycystic ovary syndrome and normal women / C. Cook [et al.]. // Fertility and Sterility. – 2002. – Vol. 77. – P. 141–146.

21. Stepto, N.K. Women with polycystic ovary syndrome have intrinsic insulin resistance on euglycaemichyperinsulaemic clamp. / N.K. Stepto [et al.] // Hum Reprod. – 2013. – Vol. 28. – P. 777–784.

22. Ramezani Tehrani, F. Cardiovascular events among reproductive and menopausal age women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis / F. Ramezani Tehrani [et al.] // Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology. – 2020.– Vol. 36. – P. 12–23.

23. Senaratna, C. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review/ C. Senaratna [et al.] // Sleep medicine reviews. – 2017. – Vol. 34. – P. 70–81.

24. Donbaloğlu, Z. Hyperandrogenism correlates with psychological symptoms in adolescents with polycystic ovary syndrome / Z. Donbaloğlu [et al.] // Clin Pediatr Endocrinol. – 2022. – Vol. 31. – P. 68–76.

25. Pastore, L. Depression symptoms and body dissatisfaction association among polycystic ovary syndrome women / L. Pastore [et al.] // Journal of psychosomatic research. – 2011. – Vol. 71. – P. 270–276.

26. Dokras, A. Androgen Excess-Polycystic Ovary Syndrome Society Position Statement on Depression, Anxiety, Quality of Life and Eating Disorders in Polycystic Ovary Syndrome/ A. Dokras [et al.] // Fertility and Sterility. – 2018. – Vol. 109. – P. 888–899.

27. Moran, L. Dietary Composition in the Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review to Inform Evidence-Based Guidelines / L. Moran [et al.] // Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics. – 2013. – Vol. 113. – P. 520–545.

28. Clark, A. Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment / A. Clark [et al.] // Human Reproduction. – 1998. – Vol. 13. – P. 1502–1505.

29. Teede, H. Effect of the combined oral contraceptive pill and/or metformin in the management of polycystic ovary syndrome: A systematic review with meta-analyses / H. Teede [et al.] // Clinical Endocrinology. – 2019. – Vol. 91. – P. 479–489.

30. De Bastos, M. Combined oral contraceptives: venous thrombosis / M. de Bastos [et al.] // Cochrane Database System Reviews. – 2014. – Vol. 3. – P. 1–49.

31. Pundir, J. Inositol treatment of anovulation in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomised trials / J. Pundir [et al.] // BJOG. – 2018. – Vol. 125. – P. 299–308.

32. Boomsma, C. M. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome / C.M. Boomsma [et al.] // Human Reproduction. – 2006. – Vol. 12. – P. 673–683.

33. Legro, R. Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome / R. Legro [et al.] // The New England journal of medicine. – 2014. – Vol. 371. – P. 119–129.

MODERN APPROACHES TO DIAGNOSIS AND TREATMENT POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

Korsak N.V, Nebyshynets L.M.

Institute for Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Educational Institution «Belarusian State Medical University», Minsk, Belarus

The article provides a review of the literature on the prevalence of polycystic ovary syndrome, its negative involvement in the development of infertility, cardiovascular pathology, type 2 diabetes mellitus, endometrial cancer and depression in women. The current principles for diagnosing polycystic ovary syndrome in adults and adolescents are presented in accordance with the International Evidence-Based Guidelines for the Evaluation and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS), published in 2023. Particular attention is paid to measures that can and should be taken after the diagnosis of PCOS.

Keywords: polycystic ovary syndrome, hyperandrogenism, insulin resistance, anovulation, infertility.

Поступила 15.10.2023

УДК 618.3:612.017: [611.018.74+576.385]

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ТЯЖЕЛЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ТРОМБОТИЧЕСКОЙ МИКРОАНГИОПАТИЕЙ

Курлович И.В.[1], Зубовская Е.Т.[1], Бурьяк Д.В.[1], Пересада О.А.[2], Римашевский В.В.[3], Панкратова О.А.[1], Демидова Р.Н.[1], Капора Т.Ч.[1], Юркевич Т.Ю.[1]

[1] Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
[2] Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Проведено обследование 60 беременных женщин с тяжелыми осложнениями, связанными с тромботической микроангиопатией и 30 беременных женщин с физиологически протекающей беременностью. На основании широкого спектра клинико-лабораторных показателей, характеризующих белковый спектр крови, показатели неспецифического и адаптивного иммунитета, процесс апоптоза и уровень цитокинов у беременных женщин, с учетом патогенетических механизмов разработаны наиболее значимые критерии вероятности развития тяжелых осложнений беременности. Приведенные данные могут быть использованы в практическом акушерстве с целью ранней диагностики клинических проявлений на начальных этапах развития перинатальной патологии.

Ключевые слова: осложнения беременности**,** тромботическая микроангиопатия, клинико-лабораторные показатели, критерии.

Введение. Тромботическая микроангиопатия (ТМА) с характерными признаками внутрисосудистого гемолиза и тромбоцитопении в настоящее время является одной из наиболее тяжелых осложнений беременности, ассоциированных с микрососудистым тромбозом. В результате тромботических осложнений возникает функциональная недостаточность печени, почек, сердца, сосудов головного мозга и других органов [1].

В клинической картине ТМА не всегда выявляются микротромбозы в капиллярном русле в сочетании с гемолизом и тромбоцитопенией. Однако это не снижает тяжести состояния беременной и риска развития неблагоприятных перинатальных исходов. Типичные клинические симптомы ТМА наблюдаются только в 40–60 % случаев, что требует постоянного динамического наблюдения и тщательного обследования беременных женщин [2]. В структуре всех форм тромботической микроангиопатии акушерская (атипичная) ТМА составляет 8–18 % и представляет одно из самых непредсказуемых тяжелых осложнений беременности [3].

Вариантами ТМА являются: преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром, гемолитико-уремический синдром (ГУС), катастрофический антифосфолипидный синдром (кАФС), тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) [4].

В настоящее время доказано, что наследственные и приобретенные тромбофилии у беременных являются факторами риска развития одного из вариантов ТМА [5].

Многочисленными исследованиями установлено, что в патогенезе развития преэклампсии ведущая роль принадлежит эндотелиальной дисфункции, которая является характерным признаком на доклинической стадии преэклампсии [6, 7, 8]. Дисфункция эндотелия при ТМА связана с нарушением гормонального спектра, процессом апоптоза, цитокинами иммунной системы. Прогнозирование, диагностика, своевременная профилактика наряду с учетом патофизиологических механизмов развития осложнений у беременных женщин позволит усовершенствовать стратегию ведения таких пациенток [9].

Цель исследования: на основании вычисления наиболее значимых клинико-лабораторных показателей и формирования аналитического заключения выявить ранние критерии вероятности акушерских осложнений, ассоциированных с тромботической микроангиопатией.

Материал и методы. Клинико-лабораторные исследования проведены у 60 беременных женщин с тяжелыми осложнениями (31 пациентка с умеренной и тяжелой степенью преэклампсии, эклампсии, HELLP-синдром, аГУС), 15 – с тромботическими состояниями (ТЭЛА, тромбоз вен различной локализации, АФС, дефицит АТ III, дефицит протромбина, мутация фактора V Лейден). В основную группу входило также 14 пациенток с другими единичными осложнениями беременности – 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). Для сравнительной характеристики обследовано 30 женщин с физиологически протекающей беременностью.

Общеклинические и биохимические исследования включали оценку белкового спектра, гормонального фона, процесс апоптоза, активность печеночных ферментов, показатели клеточного и гуморального иммунитета, уровень эндотелина-1 и цитокинов в сыворотке крови беременных женщин.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программы Microsoft Excel 2010 с применением программы параметрических и непараметрического критерия Манна-Уитни, рассчитывали медиану (Me) и квартильные интервалы. Статистически значимыми принимались различия $p < 0,05$.

На основании определения наиболее значимых клинико-лабораторных критериев риска осложнений беременности и патогенетических механизмов формировалось аналитическое заключение с оценкой вероятности развития осложнений беременности и критических случаев, связанных с ТМА.

С помощью ROC анализа вычислена диагностическая специфичность и чувствительность полученных критериев риска осложнений беременности.

Результаты и обсуждение. В результате проведенных исследований клинико-лабораторных показателей и их оценки выявлены ранние критерии риска акушерских осложнений, ассоциированных с ТМА.

1. У беременных женщин с тяжелыми осложнениями выявлена значительная гипопротеинемия – снижение уровня альбумина ($p = 0,0002$), общего белка ($p = 0,0000$), трансферрина ($p = 0,00326$) в сыворотке крови, что свидетельствует о белково-энергетической недостаточности, которая связана с развитием тяжести осложнения (появление отеков, анемия, замедление выздоровления).

Определение раннего маркера воспаления субэндотелиального слоя сосудистого русла С-реактивного белка с учетом проведенных расчетных показателей соотношений между белками плазмы крови и С-реактивным протеином, а также аналитической оценки полученных результатов у беременных женщин с осложненным течением выявило дефицит основных белков плазмы крови, нарушение транспортной и детоксикационной функции белков крови.

На рисунке 1 представлена диагностическая специфичность и чувствительность соотношений белков сыворотки крови.

Соотношения:

1.1. Общий белок (г/л) / СРБ (мг/л) ≤22,6;

1.2. Альбумин (г/л) / СРБ (мг/л) ≤11,8;

1.3. Трансферрин (мкмоль/л) / СРБ (мг/л) ≤10,7.

Аналитическое заключение. Критерии равные или менее приведенных значений 1.1; 1.2.; 1.3. являются характерными признаками воспалительного процесса, нарушения функции эндотелия, синдрома эндогенной интоксикации и могут быть использованы у беременных женщин как ранние критерии риска акушерских осложнений, ассоциированных с ТМА.

Рисунок 1 – Прогностическая значимость факторов риска осложненной беременности на основании соотношений белков сыворотки крови

2. Течение беременности сопровождается изменением липидного спектра, у женщин отмечается компенсаторная транзиторная гиперхолестеринемия, повышение липопротеинов низкой плотности (ЛПНП, или β-ХС) и очень низкой плотности (ЛПОНП, или пре-β-ХС) при нормальном уровне липопротеинов высокой плотности (ЛПВП, или α-ХС). Вследствие угнетения эстрогенами активности липазы, расщепляющей нейтральный жир, у беременных женщин по классификации Фредриксона наиболее часто встречается IV тип дислипопротеинемии – повышение уровня триглицеридов (гиперпребеталипопротеинемия, или пре-β-ХС).

По полученным результатам исследования у беременных женщин с осложнениями выявлено сниженное содержание общего холестерина (ОХС, p = 0,00001), α-ХС (p = 0,00000) и β-ХС (p = 0,00026). Согласно теории биосинтеза стероидных гормонов, исходным соединением для их продукции является холестерин. Центральное место в

превращении холестерина занимает печень, где происходит синтез и распад холестерина [10]. Вероятно, нарушение функции печени у женщин с осложненной беременностью, приводит к недостаточному синтезу холестерина и, как следствие, к сниженному синтезу стероидных гормонов.

Благоприятный исход беременности во многом зависит от гормонального фона матери. Установлено иммуномодулирующее и регулирующее влияние прогестерона на рост и созревание плаценты, на процесс апоптоза, определяющего клеточный гомеостаз. Уровень общего холестерина и прогестерона в сыворотке крови у беременных характеризует состояние функциональной активности плаценты [11, 12].

На фоне сниженного уровня общего холестерина у беременных с осложнениями концентрация прогестерона была снижена в 4,4 раза (p = 0,00000). О недостаточном количестве прогестерона в сыворотке матери показывает соотношение прогестерон / общий холестерин, которое значительно было снижено особенно в третьем триместре в группе женщин с осложненной беременностью по отношению к содержанию прогестерона и ОХС у женщин при физиологической беременности (p = 0,00000).

На рисунке 2 представлена диагностическая специфичность и чувствительность соотношения:

2.1. Прогестерон (нмоль/л) / общий холестерин (ммоль/л) ≤225,9.

Аналитическое заключение. Соотношение 2.1. прогестерон (нмоль/л) / общий холестерин (ммоль/л) ≤225,9 является прогностическим признаком нарушения функции плаценты и развития плацентарной недостаточности. Анализируя сроки родоразрешения у беременных с тяжелыми осложнениями и критическими случаями, выявлено, что у 74,2 % роды были преждевременными.

Рисунок 2 – Прогностическая значимость фактора риска осложненной беременности на основании соотношения прогестерона и общего холестерина

3. Исследование активности общей и плацентарной щелочной фосфатазы (ПЩФ) как маркеров, ассоциированных с беременностью и опухолевым ростом [13] имеет приоритетное направление. Щелочная фосфатаза (ЩФ) участвует в клеточном росте, дифференцировке тканей, а также зрелости плода, что дает возможность по ее уровню

оценить функциональную активность плаценты. У беременных общая активность ЩФ на 53–69 % представлена плацентарным изоферментом. ПЩФ продуцируется в синцитиотрофобласте плаценты, поступает в кровоток матери после 12–16 недель беременности, увеличивается вплоть до периода родов. Можно предположить, что активность общей ЩФ и уровень ПЩФ у беременных с осложнениями может свидетельствовать о плацентарной недостаточности и риске преждевременных родов.

У женщин с осложненным течением беременности активность общей ЩФ была снижена в 1,42 раза, а уровень ПЩФ был снижен в 5,65 раза. Соотношение ПЩФ / ЩФ у беременных женщин с осложнениями было снижено в 3,86 раза в сравнении с пациентками с физиологически протекающей беременностью.

Аналитическое заключение. Показатель гипофосфатаземии у беременных женщин в сыворотке крови независимо от метода исследования может быть использован в практическом акушерстве для оценки функции плаценты в любом сроке беременности.

На рисунке 3 представлена диагностическая специфичность и чувствительность активности общей ЩФ и ПЩФ.

Рисунок 3 – Прогностическая значимость факторов риска осложненной беременности на основании активности общей ЩФ и ПЩФ

Вывод. Приведенные выше перечисленные критерии являются доступными для выполнения и могут быть определены в клинико-диагностических лабораториях организаций здравоохранения I–II технологического уровня оказания перинатальной помощи.

4. Неспецифическая (врожденная, естественная) система иммунитета включает клеточные элементы крови (нейтрофилы, моноциты, эозинофилы, естественные киллерные клетки) и гуморальные элементы (белки острофазного ответа, цитокины, ФНОα, белки системы комплемента), которые способны осуществлять первую раннюю защиту организма от инфекций.

Нарушение врожденной системы иммунитета, прежде всего, проявляется изменением процесса фагоцитоза, осуществляемого нейтрофилами и макрофагами [14].

Продуцированные клетками белково-пептидные факторы (цитокины) осуществляют регуляцию межклеточных и межсистемных взаимодействий, дифференцировку и функциональную активность клеток. Так, вырабатываемый клетками макрофагами, моноцитами, лимфоцитами, интерлейкин-1β (ИЛ-1β)

инициирует и регулирует воспалительные, иммунные процессы, активирует нейтрофилы, Т- и В-лимфоциты. Интерлейкин-8 (ИЛ-8) способствует хемотаксису нейтрофилов в очаг воспаления. Выявлена корреляционная связь между СРБ и ИЛ-8 (r = 0,455) [15]. В результате высвобождения фактора некроза опухолей (ФНОα) повышается проницаемость капилляров, повреждается эндотелий сосудов, возникает внутрисосудистый тромбоз.

Учитывая механизм взаимодействия цитокинов с клетками, участвующими в неспецифическом иммунном ответе, была проведена сравнительная характеристика между цитокинами и клетками периферической крови – сегментоядерными нейтрофилами, эозинофилами, моноцитами. Проведен расчет и оценка соотношений между показателями, что позволило оценить состояние как врожденного (естественного), так и приобретенного (адаптивного) иммунитета и выявить ранние и нарушения иммунной системы.

Соотношения:

4.1. ИЛ-1β, пг/мл / (сегментоядерные нейтрофилы x10^9/л + эозинофилы x10^9/л + моноциты x10^9/л) ≥ 1,51;

4.2. ИЛ-8, пг/мл / (сегментоядерные нейтрофилы x10^9/л + эозинофилы x10^9/л + моноциты x10^9/л) ≥ 5,33;

4.3. ФНОα, пг/мл / (сегментоядерные нейтрофилы x10^9/л + эозинофилы x10^9/л + моноциты x10^9/л) ≥ 0,55.

Аналитическое заключение. Критерии равные или превышающие пороговые значения соотношений 4.1; 4.2; 4.3 свидетельствуют о нарушении врожденного (неспецифического) иммунитета у беременных женщин.

У женщин с осложненной беременностью в третьем триместре выявлено достоверно сниженное количество естественных (натуральных) киллерных клеток (ЕКК, NK-клетки) в 1,42 раза по отношению к пациенткам группы сравнения. Проведен расчет соотношений между цитокинами и NK-клетками.

Соотношения:

4.4. ИЛ-1β, пг/мл / NK-клетки x10^9/л ≥ 60,87;

4.5. ИЛ-8, пг/мл / NK-клетки x10^9/л ≥ 311,00

4.6. ФНОα, пг/мл / NK-клетки x10^9/л ≥ 25,75.

Аналитическое заключение. Критерии равные или превышающие пороговые значения 4.4; 4.5; 4.6. подтверждают нарушение врожденного (неспецифического) иммунитета у беременных женщин с тяжелым течением беременности. Состояние естественных киллерных клеток отражается на процессе запрограмированной клеточной гибели.

5. Неспецифическая (врожденная, естественная) система иммунитета не запоминает патоген при повторном проникновении его в организм. Этим уникальным свойством обладают лимфоциты, создавая систему защиты – лимфоцитарный иммунитет или иммунную систему [16]. Нами проведена сравнительная характеристика цитокинов по отношению к субпопуляциям Т-лимфоцитов.

Соотношения:

5.1. ИЛ-1β, пг/мл / ((CD3+CD4+) x10^9/л + (CD3+CD8+) x10^9/л)) ≥ 11,14;

5.2. ИЛ-8, пг/мл / ((CD3+CD4) x10^9/л + (CD3+CD8+) x10^9/л)) ≥ 33,5;

5.3. ФНОα, пг/мл / ((CD3+CD4) x10^9/л + (CD3+CD8+) x10^9/л)) ≥ 4,74.

Аналитическое заключение. Критерии равные или превышающие пороговые значения 5.1; 5.2; 5.3 свидетельствуют о нарушении Т-клеточного (приобретенного) звена иммунной системы у беременных женщин.

6. Уровень иммуноглобулинов различных классов позволяет оценить функциональную активность гуморального звена иммунной системы. У женщин с осложненным течением беременности выявлен сниженный уровень IgG в 1,26 раза по сравнению с женщинами с физиологическим течением беременности Me 7,30 (6,00; 9,555) г/л против Me 9,165 (8,195; 10,970), p = 0,01244. О снижении гуморального иммунитета у беременных с осложнениями показывает также соотношение ФНОα к В-лимфоцитам.

6.1. Соотношение: ФНОα, пг/мл / В-лимфоциты $x10^9$/л ≥ 30,8.

Аналитическое заключение. Критерий 6.1. равный или превышающий пороговое значение свидетельствует о нарушении гуморального звена иммунной системы у беременных женщин.

7. Белки системы комплемента после активации обладают свойствами опсонировать бактерии для фагоцитоза и содействовать лизису бактерий, а также способствуют связыванию и транспорту иммунных комплексов, активации тучных клеток и, таким образом, относятся к неспецифическим (врожденным) факторам защиты и активации сосудистых реакций. Именно фагоцитарные реакции обеспечивают первую линию защиты организма от инфекций.

Концентрация белков С3 и С4 у беременных женщин с осложнениями была снижена (p = 0,00024; p = 0,00180 соответственно). Компоненты комплемента С3 и С4 экспрессируются моноцитами, макрофагами с участием цитокинов. Нами было рассчитано соотношение между белками С3 и С4 и цитокинами ИЛ-1β, ИЛ-8 и ФНОα.

На рисунке 4 представлена диагностическая специфичность и чувствительность соотношений белков системы комплемента С3 к цитокинам.

Соотношения:

7.1. С3, мг/дл / ФНОα, пг/мл ≤ 34,09;

7.2 С3, мг/дл / ИЛ-8, пг/мл ≤ 3,47;

7.3 С3 мг/дл / ИЛ-1β, пг/мл ≤ 13,44.

Аналитическое заключение. Критерии 7.1; 7.2; 7.3 равные или менее пороговых значений свидетельствуют о нарушении фагоцитарных реакций и иммунокомплексных процессов белков системы комплемента С3.

Рисунок 4 – Прогностическая значимость факторов риска осложненной беременности на основании соотношений белков С3 и цитокинов

На рисунке 5 представлена диагностическая специфичность и чувствительность соотношений белков системы комплемента С4 к цитокинам.

Соотношения:

7.4. С4, мг/дл / ИЛ-1β, пг/мл ≤ 2,83;

7.5. С4, мг/дл / ИЛ-8, пг/мл ≤ 0,71;

7.6. С4, мг/дл / ФНОα, пг/мл ≤ 34,09

Аналитическое заключение. Критерии 7.4; 7.5; 7.6 равные или менее пороговых значений свидетельствуют о нарушении фагоцитарных реакций и иммунокомплексных процессов белков системы комплемента С4.

Рисунок 5 – Прогностическая значимость факторов риска осложненной беременности на основании соотношений белков С4 и цитокинов

8. Плацента в патологических условиях секретирует в материнскую кровь микровезикулы, различные факторы, вызывающие системную эндотелиальную дисфункцию, проявляющуюся характерной клинической симптоматикой, патогенез которой связан с сосудистыми эндотелиальными эффектами. Одним из наиболее значимых регуляторов функционального состояния эндотелия сосудов является вазоконстрикторный пептид эндотелин-1, способствующий продукции цитокинов, развитию артериальной гипертензии и снижению маточно-плацентарного кровотока. Соотношение ФНОα / ЭТ-1 у беременных с осложнениями превышало таковое в 4,25 раза по отношению к группе беременных без осложнений.

На рисунке 6 представлена диагностическая специфичность и чувствительность соотношения эндотелин-1, пг/мл / ФНОα, пг/мл ≥ 12,5.

Аналитическое заключение. Критерий эндотелин-1, пг/мл / ФНОα, пг/мл равный или превышающий пороговое значение 12,5 свидетельствует о выраженной активации эндотелия сосудов плаценты у беременных пациенток с тяжелыми осложнениями.

Рисунок 6 – Прогностическая значимость фактора риска осложненной беременности на основании соотношения эндотелина-1 и ФНОα

9. Механизм повреждения, адаптации и восстановления утраченных клеток обеспечивается апоптозом и пролиферацией клеточной популяции для поддержания клеточного гомеостаза. Характеристикой развития апоптических процессов может служить уровень апоптоз индуцирующего фактора (АИФ), определение которого проведено у беременных женщин исследуемых групп. АИФ обладает митохондриальным эффектором апоптоза независимо от каспаз.

Апоптоз зрелых лимфоцитов, преимущественно Т-хелперов, является средством регуляции интенсивности и продолжительности иммунного ответа. Апоптоз может быть активирован внутренними факторами (эндогенный путь), при котором запускается митохондриальная клеточная гибель и внешним (экзогенный) путем – через CD95 и апоптоз индуцирующий фактор. При поступлении апоптического сигнала происходит транслокация АИФ из митохондорий в цитоплазму, а затем в ядро, активируется эндонуклеаза, расщепляющая ядерную ДНК.

АИФ у беременных женщин с тяжелыми осложнениями преобладал над таковым в 1,8 раза по сравнению с беременными пациентками без осложнений (p = 0,0000).

На рисунке 7 представлена диагностическая специфичность и чувствительность соотношения клеток периферической крови к АИФ.

Соотношения:

9.1. Сегментоядерные нейтрофилы ($\times 10^9$/л) / АИФ (нг/мл) ≤30,8;

9.2. Лимфоциты ($\times 10^9$/л) / АИФ (нг/мл) ≤9,4;

9.3. CD3+CD8+Т-лимфоциты ($\times 10^9$/л) / АИФ (нг/мл) ≤1,7.

Аналитическое заключение. Критерии 9.1.; 9.2.; 9.3. равные или менее приведенных значений указывают на ускоренный механизм апоптоза клеток.

10. Рецептором для сосудистого эндотелиального фактора роста является растворимая тирозинкиназа (sFIt-1), которая экспрессируется клетками трофобласта и обладает антиангиогенными свойствами. Плацентарный фактор роста (PlGF) является проангиогенным белком, в отличие от sFIt-1 уровень PlGF во время беременности нарастает, достигая пика в 20 недель. Соотношение sFlt-1 (пг/мл) / PlGF (пг/мл) может быть критерием прогноза риска преэклампсии.

Рисунок 7 – Прогностическая значимость факторов риска осложненной беременности на основании соотношения сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов к АИФ

10.1. Значение критерия sFlt-1 / PlGF > 85 в сроке беременности < 34 недель и значение критерия sFlt-1 / PlGF > 110 в сроке беременности ≥ 34недели свидетельствует о риске преэклампсии.

Заключение. Результаты клинико-лабораторных исследований, проведенные у беременных женщин, свидетельствуют о многофакторных причинных и патогенетических механизмах осложненного течения беременности с исходом развития акушерских форм тромботической микроангиопатии. На основании представленных данных и разработки критериев вероятности развития тяжелых осложнений у беременных женщин выявлен системный воспалительный процесс неинфекционного характера на фоне гипопротеинемии, синдром эндогенной интоксикации, установлено нарушение неспецифического и адаптивного иммунитета на фоне повышенного цитокинового спектра, ускоренный клеточный апоптоз. Перестройка иммунной системы матери, по всей вероятности, является включением адаптивных резервных возможностей организма до определенного уровня.

Результаты проведенных исследований у беременных женщин позволяют рассматривать эти нарушения как универсальный патогенетический механизм дисфункционального состояния эндотелия сосудистой стенки, приводящего к тромбообразованию в микроциркуляторном русле.

Использование в диагностике клинико-лабораторных критериев вероятности осложненного течения беременности может предотвратить либо мимизировать акушерские осложнения до манифестации клинических проявлений путем устранения системных сосудистых нарушений на начальных стадиях развития перинатальной патологии (преэклампсия, эклампсия, задержка внутриутробного роста плода, привычная потеря беременности, преждевременные роды).

Литература

1. Макацария, А.Д. Тромботическая микроангиопатия в акушерской практике / А.Д, Макацария. – М. : ГЕОТАР-Медиа, 2017. – 304 с.

2. Курлович, И.В. Тромботическая микроангиопатия в практике акушера-гинеколога (Обзор литературы) / И.В. Курлович, К.У. Вильчук., 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 =

Peproductive health. Eastern Europe: Международный науч.-практ. журнал. – 2019. – Том 9, № 4. – С 530–541.

3. Нагоев, Т.М. Материнская гемодинамика и преэклампсия / Т.М. Нагоев [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2020. – №1.– С. 5–12.

4. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / Под ред. Н.Н. Петрищева. – СПБ.: Изд-во СПбГМУ, 2003. – 184 с.

5. Курлович, И.В., Зубовская Е.Т., Пересада О.А., Бурьяк Д.В., Капора Т.Ч., Демидова Р.Н., Панкратова О.Н., Блыга З.В., Гринь О.Р., Рудова И.С. Сравнительная характеристика клинико-лабораторных показателей у беременных с преэклампсией и тромботическими осложнениями / И.В. Курлович [и др.] // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности. Сборник научных трудов, выпуск 15. – 2022 – С. 121–129.

6. Макацария, А.Д. Преэклампсия и HELLP-синдром как проявления тромботической микроангиопатии / А.Д Макацария, Акиньшина С.В., Бицадзе В.О. // Акушерство и гинекология. – 2014. – №4. – С. 4–10.

7. Сухих, Г.Т. Эндотелиальная дисфункция в генезе перинатальной патологии // Г.Т. Сухих, Е.М. Вихляева, Л.В. Ванько [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2008. – С. 3–5.

8. Беженарь, В.Ф. Беременность «высокого риска» и перинатальные потери / В.Ф. Беженарь, Л.А. Иванова, С.Г. Григорьев // Акушерство и гинекология. – 2020. – №3. – С. 42–48.

9. Никитина, Н.А., Сидорова И.С., Агеев М.Б. Новые технологии в решении проблем преэклампсии / Н.А. Никитина [и др.] // Акушерство и гинекология. – №10/2022. – С. 5–13.

10. Камышников, В.С. Лабораторная диагностика в акушерстве и гинекологии / В.С. Камышников, Н.В. Денежкина. – Москва: МЕДпресс-информ, 2021. – 480 с.

11. Можейко, Л.Ф. Факторы риска развития фетоплацентарной недостаточности / Л.Ф. Можейко, И.В. Тихоненко // Медицинский журнал. – 2013. – №2. – С. 98–100.

12. Абельская, И.С. Гормональный и иммунный статусы при плацентарной недостаточности / И.С. Абельская, Л.Ф. Можейко, И.В. Тихоненко // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2013. – №3 (27). – С. 15– 28.

13. Сухарев, А.Е. Плацентарная щелочная фосфатаза и острофазные белки в клинико-лабораторной оценке факторов повышенного тромбогеморрагического риска в акушерстве / А.Е. Сухарев [и др.]. – М.-Астрахань: Изд-во АГМА, 2006.– 282 с.

14. Киселев, О.И. Иммуносупрессия при беременности и риски при вирусных инфекциях / О.И. Киселев // Украинский биохимический журнал. – 2013. – Т.85, №6. – С. 53–74.

15. Курлович, И.В., Зубовская, Е.Т., Бурьяк, Д.В., Пересада, О.А., Демидова, Р.Н., Капора, Т.Ч., Белуга, М.В. Роль иммунного механизма в развитии дисфункции эндотелия и апопоза у беременных женщин с тяжелыми осложнениями / И.В. Курлович [и др.] // Прикаспийский вестник медицины и фармации. 2023. Т.4, №1. – С. 41–51.

16. Хаитов, Р.М., Игнатьева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология: Учебник / Р.М. Хаитов [и др.]. – М.: Медицина. – 2000. – 432 с.

NEW APPROACHES TO ASSESSING THE RISK OF SEVERE PREGNANCY COMPLICATIONS ASSOCIATED WITH THROMBOTIC MICROANGIOPATHY

Kurlovich I.[1], Zubovskaya E.[1], Buryak D.[1], Peresada O.[2], Rimashevsky V.[3], Pankratova O.[1], Dziamidava R.[1], Kapora T.[1], Yurkevich T.[1]

[1] State institution «Republican Scientific and Practical Centre «Mother and Child»,
[2] Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of Educational Institution "Belarusian State Medical University",
Minsk, Republic of Belarus

Abstract. 60 pregnant women with severe complications associated with thrombotic microangiopathy and 30 pregnant women with physiologically occurring pregnancy were examined. Based on a wide range of clinical and laboratory parameters characterizing the protein spectrum of blood, indicators of nonspecific and adaptive immunity, the process of apoptosis and the level of cytokines in pregnant women, taking into account pathogenetic mechanisms, the most significant criteria for the likelihood of severe pregnancy complications

have been developed. These data can be used in practical obstetrics for the purpose of early diagnosis of clinical manifestations at the initial stages of development of perinatal pathology.

Keywords: pregnancy complications, thrombotic microangiopathy, clinical and laboratory indicators, criteria.

Поступила 15.10.2023

УДК 618.14-006.36-036.87-055.2:577.175.62

ОЦЕНКА ЭКСПРЕССИИ РЕЦЕПТОРОВ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ МИОМОЙ МАТКИ

Кухарчик Ю.В., Гутикова Л.В., Шульга А.В.

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

Резюме. Обследовано 27 женщин репродуктивного возраста с ММ, которым была выполнена консервативная миомэктомия: основная группа (n=9) с рецидивом ММ, группа сравнения (n=18), у которых миомэктомия проведена впервые. При гистологическом исследовании миоматозных узлов у женщин группы сравнения в 72,2 % случаев обнаружен типичный вариант лейомиомы, в группе с рецидивом ММ – клеточный вариант строения опухоли (75 %). При рецидивирующей ММ солитарный тип роста миоматозного узла наблюдался реже, чем в группе сравнения – в 44,4 % случаев против 55,6 %. В группе с рецидивом ММ отмечалось достоверное снижение экспрессии рецепторов эстрогена-α при солитарном и при множественном типе роста узла. Уровень экспрессии прогестероновых рецепторов оставался сохраненном или даже повышенным. Полученные данные могут быть использованы для прогнозирования рецидива миоматозного роста после органосохраняющих вмешательств.

Ключевые слова: миома матки, рецидив миоматозного роста, иммуногистохимия, эстрогеновые рецепторы, прогестероновые рецепторы.

Введение. Миома матки (ММ) является наиболее распространенным доброкачественным опухолевым процессом у женщин репродуктивного возраста [1–3]. Она занимает второе место в структуре гинекологических заболеваний. По данным разных авторов, частота этой патологии составляет от 20 до 40 % в популяции. Тем не менее данный показатель продолжает неуклонно расти, что указывает на снижение возрастного порога женщин с этим заболеванием. Так, эпидемиологические исследования последних лет демонстрируют, что распространенность ММ среди женщин фертильного возраста достигает 70 % [4, 5].

Доказано, что у каждой третьей женщины репродуктивного возраста, прооперированной в связи с ММ, наблюдается рецидив этого заболевания, что влечет за собой повторные оперативные вмешательства, зачастую органоуносящие с выполнением удаления матки, и, соответственно, невозможность реализации репродуктивного потенциала [5, 6].

По причине высокой распространенности ММ у женщин фертильного возраста и негативного влияния на репродуктивное здоровье одной из приоритетных задач

акушеров-гинекологов является сохранение детородного органа и поиск объективных критериев рецидивирования ММ [6].

Виду того, что этиологические теории возникновения ММ разнообразны, данный вопрос по-прежнему остается спорным. По мнению большинства исследователей, возникновение повторных эпизодов ММ имеет многофакторную природу и представляет собой сочетание средовых и генетически опосредованных факторов [7, 8]. К таким факторам, которые способствуют развитию и рецидивированию ММ, относят: генетические полиморфизмы, инвазивные вмешательства на матке, хронические воспалительные заболевания женской репродуктивной системы, эндокринопатии, эндометриоз, ожирение, дефицит витаминов, минералов и микроэлементов [2–4].

В настоящее время активно обсуждается роль стероидной активности миоматозных узлов в развитии повторных эпизодов заболевания [9, 10]. Доказано, что ММ разнообразна по морфологической структуре и молекулярно-биологическим особенностям [5, 8].

Известно, что именно молекулярно-биологические характеристики опухоли определяют пролиферативный потенциал растущего узла ММ [13–15]. В этой связи поиск предикторов рецидива ММ после органосохраняющего лечения в реальной клинической практике должен быть сосредоточен на изучении патогистологических результатов с использованием дополнительных иммуногистохимических или молекулярно-биологических методов исследований [9, 10].

Цель исследования: изучить характер экспрессии рецепторного профиля стероидной активности в зависимости от гистологических типов рецидивирующей ММ у женщин репродуктивного возраста.

Материал и методы. Проведено обследование 27 женщин репродуктивного возраста с ММ, которым на базе УЗ «Гродненский областной клинический перинатальный центр» была выполнена консервативная миомэктомия в 2015–2018 годах. Первую (основную) группу составили 9 пациенток, имевших в анамнезе миомэктомию, вторую (группу сравнения) – 18 женщин, у которых миомэктомия проведена впервые.

Критерии включения пациенток в исследование: наличие ММ субсерозной, интерстициальной и субсерозно-интерстициальной локализации, впервые выявленной или рецидивирующей после органосохраняющих оперативных вмешательств.

Критерии невключения пациенток в исследование: хронические экстрагенитальные заболевания в стадии декомпенсации, острые или хронические инфекционные и воспалительные заболевания в стадии обострения, эндометриоз.

Все обследованные женщины были сопоставимы по возрасту ($p>0,05$). Средний возраст пациенток в основной группе составил 36,2±3,7 лет, в группе сравнения – 35,1±2,9 лет.

Период наблюдения по поводу впервые выявленной ММ находился в пределах от 2 до 12 лет и в среднем составил – 5,1 лет. Срок, в течение которого наблюдали рецидив ММ, колебался в среднем от 3 до 10 лет и составил в среднем 4,7 лет.

Всем обследованным пациенткам проведено комплексное клинико-лабораторное обследование, включающее ультразвуковое исследование с допплерографией. Всем женщинам выполнена гистероскопия с гистологическим изучением соскоба слизистой оболочки матки для исключения злокачественного процесса эндометрия. Пациенткам обеих групп выполнена консервативная миомэктомии лапаротомным доступом.

Кусочки операционного материала фиксировали в 10 % растворе забуференного формалина, после проводки срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону. Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование проводили по стандартной методике с помощью двойных антител с предварительной депарафинизацией и демаскировкой антигенов 0,01 М-цитратным буфером с pH 6,0 в течение 15 минут при 97 °С. Использовали моноклональные антитела к рецепторам эстрогена-α, прогестерона ("LabVision", США). Для визуализации антигена использовали мультимерную безбиотиновую систему детекции REVEAL с 3,3′-диаминобензидином (DAB) в качестве хромогена. Ядра клеток докрашивали гематоксилином Майера в течение 1 минуты.

Результаты иммуногистохимических реакций оценивали в баллах (от 1 до 6) полуколичественным методом по проценту окрашенных клеток: 0 баллов – отсутствие окрашенных клеток, 1 балл – 5–10 %, 2 балла – 10–20 %, 4 балла – 20–40 %, 6 баллов – более 40 % положительных клеток. Для статистического анализа данных использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U-test) для независимых групп и критерий Wilcoxon для зависимых групп.

Результаты и обсуждение. По нашим данным, в группе сравнения, то есть у женщин, которые впервые поступили на оперативное лечение, количество удаленных миоматозных узлов варьировало в пределах от 1 до 8, причем диаметр наибольшего узла составил 11 см. Размер матки, оцененный во время операции, в среднем составил 7,9±2,1 см. Одиночный тип роста опухоли наблюдался у 10 (55,6 %) пациенток, размер узла составил в среднем 9,1±3,6 см при величине матки 7 – 13 недель. Множественный рост опухоли обнаружен в 8 (44,4 %) случаев.

При гистологическом исследовании миоматозных узлов в группе сравнения наиболее часто (в 72,2 % случаев) обнаружен типичный вариант лейомиомы с хорошо выраженной, иногда гиалинизированной стромой. При этом клеточный тип лейомиомы верифицирован у 3 женщин (16,6 %), эпителиоидная опухоль и митотически активная миома выявлена – по одному наблюдению (11,1 %).

В основной группе пациенток (после проведенного вмешательства по поводу ММ в анамнезе) превалировал клеточный вариант строения опухоли (75 %), в остальных случаях констатировали типичную лейомиому.

При рецидивирующей ММ солитарный тип роста миоматозного узла наблюдался реже, чем в группе сравнения – в 44,4 % случаев против 55,6 %. При этом диаметр узла составил в среднем – 6,7±1,4 см. В основной группе диаметр наиболее крупного узла составил 7,5±2,2 см при вариабельности размера от 3 до 9 см. Следует отметить, что количество множественных узлов к моменту повторной миомэктомии не превышало трех.

Наши исследования показали варьирование особенностей клинического течения различных типов ММ, а именно: для типичного варианта строения опухоли более характерным оказалось бессимптомное или малосимптомное течение в большинстве случаев, небольшие размеры на фоне преобладания солитарных узлов и медленная скорость роста. В свою очередь, клеточная лейомиома имела более выраженную симптоматику и характеризовалась нарушениями менструального цикла и маточными кровотечениями, приводящими к анемизации женщин (более половины всех наблюдений), чаще отмечался быстрый рост более крупного из множественных узлов.

На основании проведенного иммуногистохимического исследования обнаружено, что пролиферативная активность ММ выражена в большей степени при рецидиве после оперативного вмешательства (таблица 1).

Таблица 1. – Экспрессия рецепторов половых стероидных гормонов при различных типах роста миоматозного узла

Показатель	Впервые выявленная ММ (группа сравнения, n=18)		Рецидивирующая ММ (основная группа, n=9)	
	Солитарный рост (n=10)	Множественный рост (n=8)	Солитарный рост (n=4)	Множественный рост (n=5)
Уровень экспрессии эстрогена-α, TS, баллы	7,22±0,3	7,63±0,5	6,13±0,2*	5,96±0,3*
Уровень экспрессии прогестерона, TS, баллы	7,01±0,3	7,12±0,2	7,21±0,5	7,32±0,4

Примечание: * – $p \leq 0,05$ по сравнению с соответствующим типом роста узла в 1 группе

По нашим данным, экспрессия половых гормонов в сравниваемых группах не показала существенных различий в зависимости от критерия множественного роста опухоли. Мы выявили, что во всех наблюдениях интенсивность реакции носила умеренный или выраженный характер с большой долей DAB-позитивно окрашенных ядер. Тем не менее в группе с рецидивом ММ отмечалось достоверное снижение экспрессии рецепторов эстрогена-α при солитарном и при множественном типе роста узла. При этом уровень экспрессии прогестероновых рецепторов оставался сохраненном или даже повышенным.

Полученные нами результаты согласуется с данными литературы, свидетельствующими о том, что в инициации каскада молекулярно-генетических нарушений, способствующих развитию ММ, ведущую роль играет прогестерон [8, 10]. В свою очередь, эстрогенному гормону, который ранее воспринимали в качестве центрального звена патогенеза темпов роста миоматозных узлов, на современном этапе отводят только роль кофактора, выступающего агонистом и способного усиливать прогестероновую активность [1, 2].

По нашему мнению, сниженная экспрессия эстрогенов у женщин с рецидивирующей ММ может быть следствием ранее проводимой гормональной терапии, например, блокаторами гонадотропинов.

Тем не менее достаточно логичным представляется возрастание экспрессии половых стероидов при быстром росте ММ, а также клеточном и митотически активном ее типе – преимущественная концентрация в зонах роста, определяемых вокруг сосудов.

По нашим данным, не только количественно, но и качественно варьировало изменение стромы лейомиомы с возрастанием гипертрофии миоцитов и пролиферации элементов. Так, при гистологическом типе простой ММ наименее выраженная пролиферация лейомиоцитов имела место при простом типе опухоли, рост которой преимущественно происходил за счет клеточной гипертрофии. Кроме того, в образцах простой лейомиомы зрелые коллагеновые волокна со вторичными изменениями в фибробластах демонстрировали сокращение количества, а также нарушение соотношения коллагена I и III типов, и при избыточном стромообразовании характеризовали клеточный тип ММ. Мы выявили, что прогрессивный рост размеров митотически активной лейомиомы характеризовался повышенной экспрессией рецепторов эстрогенов и прогестерона, сопровождаясь гипертрофией миоцитов,

которая была максимальной в периваскулярных зонах роста на фоне избыточного стромообразования.

Заключение. Таким образом, гистологические типы миомы матки реализуются за счет разной стероидной активности и проявляются в морфогенетически неоднородных стромально-паренхиматозных взаимоотношениях. Иммуногистохимические исследования показали, что экспрессия рецепторов стероидных гормонов взаимосвязана с гистологическими характеристиками лейомиомы, что может быть использовано для прогнозирования рецидива роста миоматозного узла после миомэктомии.

Литература

1. Буянова, С.Н. Современные аспекты роста миомы матки / С.Н. Буянова, Н.В. Юдина, С.А. Гукасян // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – № 12 (4). – С. 42–48.
2. Ищенко, А.И. Миома матки: этиология, патогенез, диагностика, лечение / А.И. Ищенко, М.А. Ботвин, В.И. Ланчинский. – М., 2010. – 244 с.
3. Киселев, В.И. Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика / В.И. Киселев, И.С. Сидорова, А.Л. Унанян. – М., 2011. – 467 с.
4. Сидорова, И.С. Современное состояние вопроса о патогенезе, клинике, диагностике и лечении миомы матки у женщин репродуктивного возраста / И.С. Сидорова, А.Л. Унанян, М.Б. Агеев [и др.] // Акушерство. Гинекология. Репродукция. – 2012. – Т. 6, № 4. – С. 18–21.
5. Штох, Е.А. Миома матки. Современное представление о патогенезе и факторах риска / Е.А. Штох, В.Б. Цхай // Сибирское медицинское обозрение. – 2015. – № 1. – С. 22–27.
6. Тихомиров, А.Л. Миома, патогенетическое обоснование органосохраняющего лечения / A.L. Tihomirov. – М., 2013. – 319 с.
7. Chabbert-Buffet, N. Fibroid growth and medical options for treatment / N. Chabbert-Buffet N., Esber, P. Bouchard // Fertil. Steril. – 2014. – Vol. 102, № 3. – P. 630–639.
8. Commandeur, A.E. Epidemiological and genetic clues for molecular mechanisms involved in uterineleiomyoma development and growth / A.E. Commandeur, A.K. Styer, J.M. Teixeira // Hum. Reprod. Update. – 2015. – Vol. 21, № 5 – P. 593–615.
9. Azimpouran, M. Immunohistochemical profile of uterine leiomyomas; a comparison between different subtypes / M. Azimpouran, S. Vazifekhah, F. Moslemi [et al.] // Niger. Med. J. – 2016 – Vol. 57, № 1. – P. 4–8.
10. Kim, J.J. The role of progesterone signaling in the pathogenesis of uterine leiomyoma / J.J. Kim, E.C. Sefton // Mol. Cell. Endocrinol. – 2012. – Vol. 25, № 358(2). – P. 223–231.

ASSESSMENT OF THE EXPRESSION OF STEROID HORMONE RECEPTORS IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE WITH RECURRENT UTERINE FIBROIDS

Kukharchyk Yu.V., Gutikova L.V., Shulga A.V.

Grodno State Medical University,
Grodno, Republic of Belarus

27 women of reproductive age with MM who underwent conservative myomectomy were examined: the main group (n=9) with recurrent MM, the comparison group (n=18), in whom myomectomy was performed for the first time. Histological examination of myomatous nodes in women in the comparison group revealed a typical variant of leiomyoma in 72.2 % of cases, and a cellular variant of the tumor structure in the group with recurrent MM (75 %). In recurrent MM, the solitary type of growth of the myomatous node was observed less frequently than in the comparison group – in 44.4 % of cases versus 55.6 %. In the group with recurrent MM, there was a significant decrease in the expression of estrogen receptors-α in solitary and multiple types of node growth. The expression level

of progesterone receptors remained unchanged or even increased. The data obtained can be used to predict recurrence of myomatous growth after organ-preserving interventions.

Keywords: uterine fibroids, recurrence of myomatous growth, immunohistochemistry, estrogen receptors, progesterone receptors.

Поступила 02.10.2023

УДК 618.414.1

ЗАГАДОЧНОСТЬ НИЖНЕГО СЕГМЕНТА. ЭВОЛЮЦИЯ ВЗГЛЯДОВ

Малевич Ю.К.

г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Автор как клиницист с фундаментальными теоретическими знаниями, проанализировав более 25 вариантов суждений по нижнему сегменту (его границах, времени появления, функций и др.) доказывает, что существующая неопределенная концепция обусловлена с одной стороны, взглядом на нижний сегмент специалистов различного профиля – физиологов, морфологов, функционалистов, теоретиков, а с другой – клиницистов, оказывающих экстренную помощь при краеугольных ситуациях. Кроме того, становится очевидным, что нижний сегмент не чисто анатомическое и не чисто функциональное образование, а часть родовых путей, которую более правильно назвать *клинический нижний сегмент* (по аналогии с клинически узким тазом) – т.к. это часть родовых путей, разная, в зависимости от конкретной, как правило, важной клинической ситуации (угрожающий разрыв матки, место проведения кесарева сечения, гематомы и др.). Такая постановка вопроса приобретает первостепенное значение для диагностики, акушерской тактики или применения самого эффективного лечения, нередко оперативного, с потребностью четких анатомо-топографических знаний, а не гипотетических сведений для теоретических дискуссий.

Ключевые слова: нижний сегмент, клиническое значение

Цель: создать концепцию о месте и роли нижнего сегмента в современном акушерстве.

Материал и методы. 40-летний личный опыт оказания помощи при нестандартных ситуациях, анализ мировой литературы, итоги клинико-анатомических конференций, форумов различных масштабов и уровня.

Введение. Нижний сегмент (НС), нижний маточный сегмент (НМС) – термины известные всем, но на сегодняшний день до конца не понятые никем. Как загадочность улыбки Моны Лизы будоражит многие поколения любителей и профессионалов искусства, так и НС то приоткрывает, то захлопывает перед акушерами всю истину своего предназначения. Он достойный насмешливый ответ репродуктивной системы на попытки в одночасье постигнуть все ее таинства.

Результаты. Авторство термина НС точно не известно (по большому счету оно и не важно), но он появился в середине 19 века. В дальнейшем НС тесно связан с именами Л. Бандля и Ф.Сканцони и ассоциировался, в первую очередь, с

угрожающим разрывом матки. В соответствие с этими представлениями матка делится на части [1]. При возникновении препятствий для продвижения плода (например, узкий таз), нижний или внутренний сегмент матки растягивался, а верхний или наружный сегмент – сокращался. Границей между ними было контракционное кольцо (пограничное, кольцо Бандля), которое могло располагаться косо, на уровне пупка (1 вариант). Матка приобретала характерный вид песочных часов. Анализируя пространственные взаимоотношения плода и матки при описываемой ситуации, легко можем представить, что головка плода в данном случаи не прошла плоскость входа в малый таз, плод должен полностью располагаться в матке ниже пупка, что не может быть ни теоретически, ни практически. Из учебника в учебник, из руководства в руководство «кочует» одно и тоже рисованное изображение такой матки. Вызывает недоумение, почему с изобретением фотографии, а сегодня и цифровых методов передачи визуальной информации в литературе отсутствует достойная иллюстрация данного симптома. Мы скептически относится к данной иллюстрации клинического признака угрожающего разрыва матки еще и потому, что он может быть признаком переполненного мочевого пузыря или частичной отслойки плаценты, расположенной на передней стенке матки, что мы неоднократно наблюдали в практике.

Возвращаясь к рассматриваемой ситуации, подчеркнем, что родоразрешение в таких случаях происходило либо плодоразрушающей операцией, либо кесаревым сечением (КС,) которое делалось из нижней срединной лапаротомии, и по имеющимся в то время представлениям, якобы в НС. На самом деле, как выяснялось позже, при повторных беременностях, заканчивающихся разрывом матки, на самом деле КС выполнялось корпорально.

Следующий всплеск интереса к НС относится к концу 19 началу 20 века, когда стали разрабатываться новые методики КС, путем рассечения матки над лоном, как указывалось в статьях того времени, в нижнем сегменте, минимизирующее разрывы матки по рубцу при последующих беременностях, в отличие от ранее проводившихся КС, тоже якобы в НС. В первую очередь, это связано с М.Керном, Л.А.Гусаковым, во-вторых, с надлобковым чревосечением по Пфанненштиллю и разработкой методик КС в НС с существенно лучшими результатами по сравнению с корпоральными КС. Даже существовал термин консервативное КС, т.е. КС без последующего удаления матки [2].

Неоднозначное восприятие и трактовка термина НС несомненно волновало всех акушеров Европы, что вынудило в начале 20 века провести дискуссию об формировании и границах НС. Используя в качестве главного аргумента гистологию слизистой, Л.Ашофф в 1906 г. предложил выделять в матке 3 части – тело, шейку и перешеек – и склонил большинство акушеров сделать заключение, что НС образуется из перешейка, (2 вариант). Уточним, перешеек – это часть шейки примерно 1 см от внутреннего (Мюллер) зева, вниз до гистологического (Ашофф) зева.

Таким образом, согласно 2 варианта, НС образуется не из матки, а из той части, которая ранее относилась к шейке, с верхней границей на уровне внутреннего зева. Очевидно, что формирование НС по такому механизму происходит только во время родов, т.к. во время нормальной беременности внутренний зев закрыт.

Но даже тогда Э.Бумм и др. не были согласны с такой трактовкой вопроса и полагали, что НС формируется из участка матки выше внутреннего зева (3 вариант). Следует отметить, что это также схоластическое утверждение, т.к. исключает роль перешейка и надвлагалищной части шейки матки в образовании НС [3].

Однако уже более 100 лет специальных дискуссий для достижения некого компромисса и выработки единых, пусть временных, воззрений на НС не проводилось. Даже в 1973 на VII Международном конгрессе акушеров-гинекологов, посвященном матке и ее сократительной деятельности, проходившем в Кремлевском дворце съездов (что говорит о высокой научно-политической значимости мероприятия), где присутствовали основоположник гипотезы механизма схватки Р. Калдейро-Барсиа, прогестеронового блока – А. Чапо, разработчики первых кардиотахографов, НС не обсуждался [4].

Отмеченные выше три основных варианта образования НС, оставаясь краеугольными, впоследствии добавлялись различными нюансами (границами, временем формирования, функциями). Неправильная трактовка некоторыми уважаемыми авторами топографического расположения «перешейка», предложенная Ашоффом, якобы выше внутреннего зева (на самом деле ниже) также привела к грубым инсинуациям о роли и месте НС. Используя различные домыслы, выдвигая новые версии формирования, функции и границ НС, разные авторы по-разному трактовали и трактуют сам термин НС в теоретическом и практическом акушерстве, искусственно нагнетают интерес к НС, наделяя его новыми свойствами, а термин используют в различных клинических ситуациях. Кроме разрыва матки и КС, термин НС стали применять при оценке готовности организма к родам, глубоким разрывам влагалища и шейки матки, аномалиям родовой деятельности, гипотоническим кровотечениям, патологии плаценты и др. Всего существует более 25 вариантов НС. У специалистов различного профиля – клиницистов, физиологов, морфологов, теоретиков акушерства, и просто «заимствователей» – оказался различный взгляд на НС.

Проведенный нами анализ и опыт свидетельствуют, как фундаментализм квантовой механики (элементарная частица существует везде, пока о ней говорят, и в только в конкретном месте, пока на нее смотрят), так и термин НС в современном акушерстве абстрактен: он конкретизируется в зависимости от экстренной клинической ситуации, связанной с кровотечениями или необходимостью оказанием неотложной помощи.

Под НС понимают (и эта точка зрения зрения прочно вошла в теорию и практику акушерства) следующие участки родового канала при разных клинических ситуациях, в частности:

при разрывах в сводах, разрывах шейки переходящие на матке, наложение клемм по Бакшееву, гематомах, выворотах матки, отрывов ее от сводов *НС – это надвлагалищная часть шейки матки;*

при формировании пояса соприкосновения, при экстренных КС в родах, неполных разрывах матки, гематомах *НС – перешеек*;

при плановых КС, дискоординации, предлежании и миграции плаценты, гипотонических кровотечениях, перевязке сосудов, контракционных швах *НС – нижние участки матки.*

Бессмысленно, просто невозможно рассуждать о НС без конкретной клинической ситуации. Под употребляемым термином НС подпадает участок родовых путей – от свода влагалища до условной границы между телом матки и ее нижней частью (поскольку нет четких границ между дном, телом и нижним участком матки).

Анализ строения матки свидетельствует, что ее нижние части существенно отличаются от тела и дна матки как по расположению и соотношению мышечных и соединительнотканных волокон, так и по состоянию сосудистого компонента, что в целом обусловливает ее растяжение в конце беременности. Затем по мере развития

родовой деятельности и закономерностей раскрытия шейки матки, начиная со внутреннего зева, начинает преобразовываться и перешеек, расположенный ниже, а также надвлагалищная часть шейки матки, в итоге образуя часть родовых путей, подпадающую под термин НС.

Заключение. Сегодня очевидно – термин НС был введен раньше его понимания. Однако от термина отказываться, с одной стороны, не целесообразно, поскольку он ассоциируется, как правило, с угрожающими клиническими ситуациями, требующими немедленного лечения, с другой, бессмысленно, как и от других «неточностей» и заведомо неправильных терминов в акушерстве, например, кесарево сечение, потужной период, родовая опухоль, заматочная кровяная опухоль, аднекстумор и др.

Примечательно и то, что применительно к этой «терра инкогнито» современного акушерства, не взирая на классику описания анатомо-топографического строения человеческого тела, не затрагивается описание связочного аппарата, кровоснабжения, иннервации, лимфооттока, не было предпринято даже попыток это сделать. Кроме того, НС обсуждался только во время беременности и в родах, и никто не упоминает его роль в последовом и раннем послеродовом периоде.

Литература

1. Акушерство: российское национальное руководство / под ред. Э. К. Айламазяна [и др.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа,2009. – 1200 с.

2. Радзинский, В.Е., Фукс, А.М Акушерство / В.Е. Радзинский, А.М. Фукс – М.: ГЭОТАРМедиа, 2016. – 1030 с.

3. Савельева, Г.М. Акушерство / Г.М., Савельева Г.М., Шалина Р.И., Л.Г. Сичинава, О.Б. Панина, М.А. Курцер. – М.: ГЭОТАРМедиа, 2015. – 538 с.

4. Малевич, Ю.К. Акушерство и гинекология / Ю.К. Малевич. – Минск: Беларусь, 2021. – 495 с.

THE MYSTERY OF THE LOWER SEGMENT. EVOLUTION OF VIEWS

Malevich Y.

Minsk, Republic of Belarus

The author, as a clinician with fundamental theoretical knowledge, having analyzed more than 25 variants of judgment on the lower segment (its boundaries, time of appearance, functions, etc.) proves that the existing vague concept is due, on the one hand, to the view of the lower segment of specialists of various profiles – physiologists, morphologists, functionalists, theorists, and on the other hand, clinicians providing emergency care in critical situations. In addition, it becomes obvious that the lower segment is not a purely anatomical and not a purely functional formation, but a part of the birth canal, which is more correctly called the CLINICAL LOWER SEGMENT (by analogy with the clinically narrow pelvis) – because. this is part of the birth canal, DIFFERENT, depending on the specific, usually important clinical situation (threatening uterine rupture, location of cesarean section, hematoma, etc.). This formulation of the question is of paramount importance for diagnosis, obstetric tactics or the application of the most effective treatment, often surgical, with the need for clear anatomical and topographic knowledge, and not hypothetical information for theoretical discussions.

Keywords. Lower segment, clinical significance.

Поступила 15.09.2023

УДК 618.15-008.87

ВАГИНАЛЬНАЯ МИКРОБИОТА – СЛОЖНАЯ И ДИНАМИЧЕСКАЯ ЭКОСИСТЕМА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Марковская Т.В.

Государственное учреждение
«Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения»,
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. В настоящем обзоре обобщены литературные данные о микробиоте влагалища у женщин репродуктивного возраста. Подробно изложен видовой состав микроорганизмов в норме и при патологии, а также описана роль экзогенных и эндогенных факторов, влияющих на микробную структуру влагалища фертильных женщин.

Ключевые слова: микробиота, биотоп, влагалище, лактобактерии, кишечная микрофлора.

Введение. В современном видении микробиота представляет собой совокупность микроорганизмов (эукариот, грибов, архибактерий, бактерий и вирусов), составляющих отдельный биотоп человека и находящихся в симбиозе с организмом хозяина [1]. В процессе жизнедеятельности начиная от рождения, микробиота человека постоянно подвергается изменениям, но вместе с тем она продолжает выполнять свои основные функции: иммунологическую, метаболическую и барьерную [2]. Состав микробиоты новорожденного во многом определяется состоянием различных биотопов матери (родовых путей, кожных покровов и кишечника), а также зависит от способа родоразрешения и от характера вскармливания [3]. Индивидуальный набор микробных штаммов человека характеризуется расовыми и средовыми различиями и может претерпевать быстрые качественно-количественные изменения, а также оставаться относительно неизменным [4]. Сегодня представлены научные доказательства того, что нарушение гомеостаза микробиота-хозяин принимает участие в развитии ряда социально значимых заболеваний: ожирения, сахарного диабета 2 типа, онкологии, воспалительных процессов, аллергических состояний и даже психических расстройств [3].

Цель исследования: целью настоящего обзора явилось обобщение литературных данных о микробиоте влагалища, ее видового состава в норме и при патологии, а также о роли экзогенных и эндогенных факторов, влияющих на микробную структуру вагинального биотопа у женщин репродуктивного возраста.

Материалы и методы исследования. В обзоре приведены данные отечественных и зарубежных авторов по изучаемой проблеме за последние 15 лет.

Результаты исследования и обсуждение. Согласно итогам проекта «Микробиом человека» («The Human Microbiom Project» 2007–2016 гг.) получены данные, утверждающие, что микробиота оказывает влияние на состояние здоровья макроорганизма. Между микроорганизмами и человеком установлена гомеостатическая и мутуалистическая связь. Так, макроорганизм обеспечивает оптимальные условия для обитания микроорганизмов: температура, влажность, питательный субстрат, а резидентная микробиота обеспечивает колонизационную

резистентность за счет выработки антимикробных и противовоспалительных факторов [5].

В последние годы в аспекте изучения репродуктивного здоровья женщины уделяется значимое внимание состоянию вагинального биотопа [5]. Микробиота влагалища является динамической биосистемой, которая находится в симбиотических отношениях с макроорганизмом, а также подвергается постоянному влиянию эндогенных и экзогенных факторов, что требует саморегулирования и обеспечения постоянства влагалищной среды [6]. К эндогенным факторам относят гормональный статус, возраст, состояние иммунной системы. Среди экзогенных факторов выделяют: антибиотики, инфекции, передаваемые половым путем, микрофлору полового партнера [5].

Микробиота урогенитального тракта женщины представляет собой достаточно сложную систему. Даже при ежедневном воздействии мочи и экскретов желез, а также влиянии близко расположенного резервуара кишечных микроорганизмов в прямой кишке, микробиота влагалища остается относительно постоянной. Согласно современным данным, количество постоянно присутствующих микроорганизмов вагинального биотопа в среднем составляет не более 10 различных видов. Изменение количественных и качественных параметров находится в зависимости от фазы менструального цикла, возраста, а также различных внешних факторов [5]. Об особенностях биотопа влагалища в зависимости от возраста говорит и тот факт, что обнаруженные в высоком титре условно-патогенные микроорганизмы (УПМ) в вагинальном биотопе у девочек-подростков без воспаления у женщин репродуктивного возраста ассоциированы с воспалительными заболеваниями гениталий на фоне дефицита лактобацилл [6]. Вариабельность вагинальной микробиоты женщины также обусловлена сексуальной активностью, особенностями личной гигиены, психоэмоциональным статусом, климатогеографической и расовой принадлежностью. Особая роль принадлежит и слизистой влагалища, представленной многослойным плоским эпителием, который обновляется с периодичностью в 4–5 суток, что способствует преобразованию микробиоты [5].

Влагалищный биотоп здоровой женщины репродуктивного возраста характеризуется pH в интервале 3,8–4,5, низким видовым разнообразием микроорганизмов и состоит из облигатных бактерий, представленных в 95 % лактобактериями и УПМ, численность которых не превышает 3–5 % от общего количества микроорганизмов [7]. Состав микробиоты репродуктивного тракта может быть представлен следующими микроорганизмами: Staphylococcus spp., Enterococcuc spp., Streptococcus spp., Corynebacterium spp., Listeria spp., Neisseria spp., Gardnerella spp., Enterobacterales spp., Acinetobacter spp., Ureaplasma spp., Peptostreptococcus spp., Actinomyces spp., Bifidobacterium spp., Propionibacterium spp., Clostridium spp., Veillonellae spp., Bacteroides spp., Prevotella spp., Mobiluncus spp., Candida spp. [5]

Среди известных более 100 видов лактобацилл, в микробиоте влагалища преобладают L. acidophilus: L. crispatus, L. gasseri, L. jensenii и L. iners. Жизнедеятельность лактобацилл поддерживается за счет гликогена эпителия влагалища, насыщенность которым зависит от эстрогенов [7]. Также эпителиоциты влагалища продуцируют L-изомер молочной кислоты, а Lactobacilli spp. продуцируют и L- и D-изомер молочной кислоты. L-изомер молочной кислоты способствует снижению концентрации облигатных и факультативно-анаэробных микроорганизмов, активации Т-хелперов 17-го типа, а также индукции выработки гамма-интерферона.

В свою очередь, D-изомер молочной кислоты способствует защите от проникновения бактерий в верхние отделы полового тракта [8]. Также Lactobacillus продуцируют перекись водорода и бактериоцины, которые совместно с молочной кислотой обеспечивают оптимальное состояние и определяют колонизационную резистентность биотопа. Вместе с тем они адгезируются на эпителиальные клетки влагалища, обеспечивая тем самым конкуренцию другим микробным клеткам [5]. Среди лактобацилл выделяется L. Iners, которые способны адаптироваться к повышенным значениям pH, производят интеролизин-цитолитический токсин, схожий с вагинолизином G. Vaginalis и при этом не продуцируют D- и L-молочные кислоты [9]. Благодаря этим свойствам L. Iners способствуют развитию дисбиотических нарушений и низкой стабильности микробиоты влагалища [5].

Исследователи проекта «Микробиом человека» выделили 5 типов (CST- type of community status – тип состояния сообщества) микробиоты влагалища. Согласно результатам этого проекта, в CST I, II, III и V типов доминируют L. crispatus, L. gasseri, L. iners и L. jensenii соответственно, а CST IV представлен разнообразием микробного сообщества облигатных анаэробных бактерий. Вместе с тем данная классификация не характерна для всех региональных и социально-культурных групп и данный вопрос требует дальнейшего изучения [5].

Поддержанию гомеостаза микробиоты влагалища способствуют и бифидобактерии, выявляющиеся согласно литературным источникам, у 10–12 % женщин. Среди них доминируют Bifidobacterium breve и Bifidobacterium long, которые подавляют рост гарднерелл, стафилококков, эшерихий, клебсиелл, дрожжевых грибов и других видов УПМ [10,11].

Интимное расположение урогенитального тракта и ануса способствует обмену микрофлорой между ними. Доказано, что при дисбиотическом нарушении кишечной микробиоты изменяется состав и вагинальной [6].

Около 1000 видов бактерий включает в себя микробиота кишечника. Такое огромное сообщество микробов продуцирует собственные метаболиты и безусловно оказывает влияние на макроорганизм, воздействуя на метаболический гомеостаз, иммунную, эндокринную, а также нервную систему. Микробиота кишечника здоровой женщины репродуктивного возраста представлена следующими микроорганизмами: Bifidobacterium, Lactobacillus, Propionibacterium, Peptostreptococcus, Eubacterium, Bacteroides. Среди них также встречаются представители рода Escherichia, Enterococcus, Staphylococcus, Proteus, а также дрожжеподобные грибы [6]. Особое внимание к микробиоте кишечника обусловлено положительными и отрицательными функциями доминирующей микрофлоры. Нормальная микрофлора кишечника обеспечивает колонизационную резистентность, детоксикацию организма, синтез витаминов, гормонов, антибиотиков. Дисбиозная микрофлора кишечника способствует сенсибилизации организма, трансформации в источник инфекции, мутагенной активности, что может приводить к онкологическим заболеваниям [6]. Существуют данные о влиянии нарушений в микробиоте кишечника в формировании психических расстройств, когнитивных нарушений и аутизма [5]. Также при дисбиозах кишечника во влагалище возрастает количество Escherichia, Enterococcus, Clostridium, Bacteroides, Fusobacterium, Peptostreptococcus, Eubacterium, Veillonella, а из кишечника в свою очередь выделяются Mycoplasma hominis, Mobiluncus spp, Gardnerella vaginalis [6].

Размножение кишечной микрофлоры в урогенитальном тракте объясняет частоту рецидивирующих циститов, этиологическим агентом которых является

преимущественно Escherichia coli. Нередко в содержимом кишечника и влагалища одновременно регистрируют грибы рода Candida, энтеробактерии, кишечную палочку, золотистый и коагулазонегативный стафилококки [2].

Возвращаясь к вопросу микробиоты генитального тракта нельзя не отметить, что у 87,9 % женщин микрофлора матки и цервикального канала разнится по качественному составу с меньшим видовым разнообразием в полости матки. Согласно результатам некоторых исследователей, не исключено негативное влияние на наступление беременности таких видов микроорганизмов, как Haemophilus influenza и Haemophilus parainfluenza, обнаруженных в умеренных количествах и обладающих большим патогенным потенциалом, нетипичным для биотопа репродуктивного тракта, и попадающих в него гематогенным путем из ротовой полости. Вместе с тем доказано, что присутствие в полости матки и цервикальном канале УПМ в низких и умеренных титрах (10^3–10^5КОЕ/мл) не оказывает влияния на частоту наступления беременности у женщин после имплантации эмбриона при использовании вспомогательных репродуктивных технологий [1].

Особый интерес в практике акушера-гинеколога представляет бактериальный вагиноз (БВ), характеризующийся снижением количества лактобактерий влагалища и увеличением облигатных и факультативно-анаэробных микроорганизмов (Gardnerella vaginalis, Atopobium vaginae, Bacteroides spp., Prevotella spp., Mobiluncus spp., Mycoplasma hominis), размножение которых приводит к повышению pH влагалища [12]. В 90 % случаев при БВ в микробиоте влагалища определяется Gardnerella vaginalis как в виде моновозбудителя, так и в составе других микроорганизмов, создавая условия для колонизации влагалища другими патогенами [13]. Вместе с тем G. vaginalis входит в состав микробиоты здоровой женщины. Различают несколько штаммов G. vaginalis, отличающихся факторами вирулентности, к которым относятся адгезия, синтез вагинолизина и сиалидазы, способность к образованию биопленок. Вагинолизин представляет собой белковый токсин, который связывается с мембранами клеток-хозяев и образует большие олигомерные комплексы на поверхности мембран, способствует продукции Il-8 эпителиоцитами, вызывая иммунопатологические проявления при БВ. Сиалидаза является ферментом, с помощью которого высвобождаются сиаловые кислоты, играющие важную роль в процессах воспаления, канцерогенеза, адгезии патогенов на эпителии влагалища с образованием биопленок [7].

Достаточно часто в ассоциации с такими бактериями, как G. vaginalis, Tr. vaginalis, Chl. trachomatis и Candida albicans, находятся Ureaplasma urealyticum и Mycoplasma hominis, относящиеся к УПМ. Вместе с тем их патогенные свойства в диагностически значимых количества не отрицаются многими исследователями и клиницистами [14].

В научной литературе также имеются данные о том, что БВ нередко ассоциирован с возникновением диспластических процессов женских половых органов [12]. Эти данные подтверждаются и нашими собственными исследованиями, проведенными в 2021 году. Так, согласно нашим результатам получено, что сочетание БВ и вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР), как основного фактора развития дисплазии шейки матки, было диагностировано у 34,78 % женщин, средний возраст которых составил 30,96±6,51 лет. Также согласно собственным результатам отмечено сочетание ВПЧ ВКР с вирусом простого герпеса у 8,69 % пациенток, с уреаплазмозом – у 52,17 %, а с аэробным вагинитом –

у 13,04 % пациенток. Наиболее частыми представителями аэробной флоры стали: золотистый стафилококк, фекальный энтерококк и кишечная палочка [15].

Заключение. В результате литературного обзора мы пришли к выводу, что микробиота оказывает влияние на состояние здоровья макроорганизма. Между микроорганизмами и человеком установлена тесная и взаимовыгодная связь. Современным представлением подтверждено, что микробиом человека имеет серьезное значение в профилактике болезней в обеспечении защиты от бактериальных патогенов [16]. В свою очередь микробиота влагалища является динамической биосистемой, находящейся в симбиотических отношениях с макроорганизмом и постоянно подвергается воздействию различных факторов. Вагинальный биотоп также находиться в тесной взаимосвязи с микробиотой кишечника, что подтверждается дисбиотическими нарушениями при изменении в одной из них. Различного рода нарушения в микробиоте влагалища играют ключевую роль в развитии урогенитальных заболеваний, таких как бактериальный вагиноз, аэробный вагинит, инфекции, передаваемые половым путем, инфекции мочевыводящих путей, воспалительные заболевания органов малого таза, неопластические процессы шейки матки, бесплодие, невынашивание беременности, хориоамнионит, преэклампсия, плацентарная недостаточность и послеродовый эндометрит [4].

Литература

1. Кебурия, Л.К., Микробиота полости матки и неудачи имплантации. Есть ли связь? / Л.К. Кебурия, В.Ю. Смольникова, Т.В. Припутневич, В.В. Муравьева, Д.Ю. Трофимов, Е.С. Шубина, Т.О. Кочеткова // Акуш. и гинекол. – 2021. – №7. – С. 133–144.

2. Николаева, А.В., Козлова А.А., Баранов И.И., Припутневич Т.В. Современные представления о взаимосвязи кишечной и вагинальной микробиот / А.В. Николаева, А.А. Козлова, И.И. Баранов, Т.В. Припутневич // Акуш. и гинекол. – 2021. – №9. – С. 5–12.

3. Табеева, Г.И. Современные представления о микробиоте в гинекологии / Г.И. Табеева, М.Р. Думановская, Г.Е. Чернуха, Т.В. Припутневич // Акуш. и гинекол. – 2020. – №2. – С. 38–45.

4. Уруймагова, А.Т. Эффективность и приемлемость двухэтапной терапии рецидивирующего бактериального вагиноза / А.Т. Уруймагова, В.Н. Прилепская, Е.А. Межевитинова, А.Е. Донникова, П.Р. Абакарова, Э.Р. Довлетханова, К.И. Гусаков, А.А. Одыванова // Акуш. и гинекол. – 2021. – №11. – С. 202–213.

5. Миханошина, Н.В., Припутневич, Т.В., Байрамова, Г.Р. Роль Lactobacillus iners и ассоциированных с бактериальным вагинозом микроорганизмов в формировании микробиоты влагалища / Н.В. Миханошина, Т.В. Припутневич, Г.Р. Байрамова // Акуш. и гинекол. – 2023. – №1. – С. 20–26.

6. Меджидова, М.К., Зайдиева, З.С., Вересова, А.А. Микробиоценоз влагалища и факторы, влияющие на его состояние / М.К. Меджидова, З.С. Зайдиева, А.А. Вересова //Медицинский совет. – 2013; (3)2: 118–25.

7. Уруймагова, А.Т. Дисбиотические нарушения и показатели врожденного иммунитета при бактериальном вагинозе / А.Т. Уруймагова, В.Н. Прилепская, Е.А. Межевитинова, А.Е. Донникова, Д.И. Аттоева // Акуш. и гинекол. – 2021. – №9. – С. 28–36.

8. Witkin, S.S., Mendes-Soares, H., Linhares, I.M., Jayaram, A., Lender, W.J., Forney, L.J. Influence of vaginal bacteria and D- and L- lactic acid isomers on vaginal extracellular matrix metalloproteinase inducer: implications for protection against upper genital tract infections. mBio. – 2013; 4(4): e00460-13. – https//dx.doi.org/10.1128/mBio.00460-13.

9. Tachedjian, G., O`Hanlon, D.E., Ravrl, J. The implausibl ‘’in vivo ‘’ role of hydrogen peroxide as an antimicrobial factor produced by vaginal microbiota / G. Tachedjian [et al.] // Microbiome. – 2018; 6(1): 29. – https://dx.doi.org/10.1186/s40168-018-0418-3.

10. Bi, L.W., Yan, B.L., Yang, Q.Y., Li, M.M., Cui, H.L. Which is the best probiotic treatment strategy to prevent the necrotizing enterocolitis in premature infants: A network meta-analysis revealing the efficacy and safety / L.W. Bi [et al.] // Medicine(Baltimore). – 2019;98(41):e17521 – .https//dx.doi.org/10/1097/MD.0000000000017521.

11. Gre, J., Berg, M., Soll, R. Maternal probiotic supplementation for prevention of morbidity and mortality in preterm infants / J. Gre, [et al.] // Cochrane Database Syst. – Rev.2018;(12):CD012519. – https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012519.pub2.

12. Кира, Е.Ф., Халтурина, Ю.В. Миокробиоценоз и локальный иммунологический статус влагалища / Е.Ф. Кира, Ю.В. Халтурина //Акуш. и гинекол. – 2021. – №8. – С. 26–32.

13. Ragaliauskas, T., Plečkaitytė, M., Jankunec, M., Labanauskas, L., Baranauskiene, L., Valincius, G. Inerolysin and vaginolysin, the cytolysins implicated in vaginal dysbiosis, differently impair molecular integrity of phospholipid membranes. Sci. Rep. – 2019; 9(1): 10606. – https://dx.doi.org/10.1038/s41598-019-47043-5.

14. Шкарин, В.В., Саперкин, Н.В., Венедиктова, А.А., Каплина, А.А. Влияние отдельных оппортунистических инфекций и инфекций, передаваемых половым путем, на демографические процессы. Комплексная коморбидность / В.В. Шкарин, Н.В. Саперкин, А.А. Венедиктова, А.А. Каплина // Акуш. и гинекол. – 2021. – №4. – С. 32–40.

15. Марковская, Т.В. Оценка типового состава вируса папилломы человека у инфицированных высококанцерогенными штаммами женщин / Т.В. Марковская // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности / Сб. научн. труд.под ред. Васильева С.А. –. 2022 (15). – С.143–146.

16. Стома, И.О. Микробиом человека / И.О. Стома, И.А. Карпов. – Минск: Доктор Дизайн, 2018. – 122 с.

VAGINAL MICROBIOTA IS A COMPLEX AND DYNAMIC ECOSYSTEM (LITERATURE REVIEW)

Markouskaya T.V.

State institution «Republican Center for Medical Rehabilitation and Balneotherapy», Minsk, Republic of Belarus

This review summarizes the literature data on the vaginal microbiota in women of reproductive age. The species composition of microorganisms in normal and pathological conditions is described in detail, and the role of exogenous and endogenous factors influencing the microbial structure of the vagina of fertile women is described.

Keywords: microbiota, biotope, vagina, lactobacilli, intestinal microflora.

Поступила 11.10.2023

УДК 618.3/.4-056.232

ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ПАЦИЕНТОК С ГЕНЕТИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННОЙ СИММЕТРИЧНОЙ НИЗКОРОСЛОСТЬЮ

Медведева Н.Н.[1], Прибушеня О.В.[2]

[1] Учреждение здравоохранения «Клинический родильный дом Минской области»,
[2] Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Женщины с генетически обусловленной симметричной низкорослостью составляют группу высокого риска развития акушерских осложнений и неблагоприятных перинатальных исходов. Своевременная диагностика нозологической формы генетической патологии, знание особенностей генетического синдрома позволят персонализировать план ведения беременности и родоразрешения. Это приведет к снижению частоты акушерских осложнений и улучшению перинатальных исходов.

Ключевые слова: симметричная низкорослость**,** генетический синдром, осложнения беременности, особенности родоразрешения.

Введение. Симметричная низкорослость является одним из признаков ряда генетических заболеваний, для которых характерны разнообразные фенотипические проявления. На ряду с этим, данные заболевания имеют невысокую популяционную частоту, широкий спектр как клинических проявлений, так и молекулярно-генетических вариантов, что затрудняет своевременную постановку диагноза.

По данным литературы, только в 13,6 % случаев пациентам с низким ростом удается выставить клинический диагноз после осмотра и клинико-лабораторного обследования. При проведении полного секвенирования экзома эта цифра увеличивается до 33 %. Постановка диагноза очень важна для пациентов, так как позволяет разработать индивидуальный план профилактических мероприятий, а также своевременно диагностировать и корректировать сопутствующую патологию [1].

Женщины с установленным генетическим заболеванием должны быть под пристальным наблюдением акушера-гинеколога на протяжении всего репродуктивного возраста, а иногда даже начиная с раннего детского возраста. На сегодняшний день достижения в области вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) позволяют преодолеть бесплодие пациентам, которые ранее в практике акушера-гинеколога не встречались. Основное генетическое заболевание, которое застрагивает, как правило, многие органы и системы организма, может быть связано с тяжелыми или даже жизнеугрожающими осложнениями во время беременности. Своевременная диагностика еще на прегравидарном этапе позволяет часть осложнений предупредить. Дополнительная сложность заключается в том, что для каждого генетического синдрома характерны свои органы-мишени. Вероятность передачи генетического заболевания по наследству и в некоторых случаях невозможность предсказать тяжесть течения заболевания у потомства также является проблемой при работе с данной группой пациентов [2, 3].

Цель исследования: провести анализ течения беременности и родов у женщин с генетически обусловленной симметричной низкорослостью.

Материалы и методы исследования. В исследование были включены 39 пациенток с симметричной формой низкорослости. Данные для анализа были получены из специально разработанной индивидуальной карты, генетической карты пациентов, обменной карты форма №113/у-07, истории родов форма № 096/у, истории развития новорожденного форма № 097/у. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался по формуле Кетле как отношение массы тела (кг) к квадрату роста ($м^2$) на момент постановки женщины на учет по беременности. Согласно критериям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ИМТ < 18,5 кг/$м^2$ расценивался как дефицит массы тела, 18,5–24,9 кг/$м^2$ – норма, 25–29,9 кг/$м^2$ – избыточная масса тела, ≥30 кг/$м^2$ – ожирение [4]. Лабораторная верификация диагноза проводилась путем кариотипирования или поиска мутаций при помощи секвенирования нового поколения.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения Statistica10. Для проверки соответствия количественных переменных нормальному распределению использовался критерий Шапиро-Уилка. Для описания количественных данных, имеющих близкое к нормальному распределение, использовалось среднее арифметическое и стандартное отклонение (M±SD). Для описания качественных данных использовались доли, выраженные в %. Критический уровень значимости принимался равным $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение. Синдром Тернера встречался у 21 пациентки, сидром Нунан – у 8 пациенток, идиопатическая низкорослость у 8 пациенток, 1 пациентке установлен синдром Рассела-Сильвера, 1 пациентке – неклассифицированный комплекс врожденных пороков развития (НКВПР) (рис. 1).

Рисунок 1 – Нозологические формы генетической патологии в группе исследования

У 24 (60 %) пациенток группы исследования диагноз был подтвержден лабораторно: все женщины с синдромом Тернер (табл. 1) и 3 женщины с синдромом Нунан.

Таблица 1 – Цитогенетические варианты синдрома Тернера

Кариотип	Собственные данные (n=21)
45,X	19 %
46,X,i(Xq)	19 %
46,Xdel(X)	24 %
Мозаики 45,X/46,XX	15 %
Мозаики 45,X/46,Xdel(X)	15 %
Другие мозаики 45,X/?	10 %

Средний рост пациенток составил 148 ± 5,5 см. Средний рост женщины репродуктивного возраста в Республике Беларусь (РБ) составляет 166 ± 5,9 см [5]. Следует отметить, что значение среднего роста пациенток с генетически обусловленной симметричной низкорослостью меньше среднего популяционного более чем на 3σ. Средний вес в группе исследования составил 51 ± 9 кг, средний индекс массы тела (ИМТ) – 22,6 ± 3,8 кг/м^2. Минимальное значение ИМТ – 16 кг/м^2, максимальное значение – 30 кг/м^2. Таким образом у пациенток группы исследования встречались дефицит массы тела в 12,5 %, норма веса в 67,5 %, избыточный вес в 17,5 %, ожирение в 2,5 % случаев.

При анализе родословной выявлено, что у 8 пациенток матери также имели низкий рост (20 %): 3 пациентки с синдромом Тернера – цитогенетически подтвержденные семейные формы, 3 пациентки с идиопатической низкорослостью и 2 пациентки с синдромом Нунан. У 2 пациенток рост матери был ниже, чем рост дочери.

Данные о менструальном цикле доступны для 33 пациенток, у 27 женщин (82 %) наблюдалось спонтанное менархе. Средний возраст наступления менархе 13 ± 2 года. Нерегулярный менструальный цикл был у 6 женщин – 21 %. Заместительную гормональную терапию (ЗГТ) принимали 6 пациенток: 5 женщин с синдромом Тернера и 1 пациентка с идиопатической низкорослостью. Средний возраст начала ЗГТ 16,6 ± 2 года.

Данные о росте и весе пробандов при рождении доступны для 19 пациенток. Средний вес при рождении составил 2660 ± 813 гр (минимальное значение 800 гр, максимальное значение – 4000 гр). Средний рост при рождении был 47 ± 6,7 см (минимальное значение 28 см, максимальное значение – 56 см). Данные о сроке родов были недоступны, что не позволило проанализировать отдельно вес и рост пациентов при рождении в срок или преждевременно.

При анализе акушерского анамнеза выявлено, что 25 пациенток являлись первобеременными, 12 женщин – повторнобеременными, 2 пациентки проходят подготовку к процедуре экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) (рис. 2).

Рисунок 2 – Акушерский анамнез

Максимальное количество беременностей в анамнезе отмечено у 2 женщин с синдромом Тернера – по 5 беременностей. Самостоятельно наступила беременность у 28 пациенток (76 %), у 9 женщин с синдромом Тернера беременность наступила после применения ЭКО (24 %), при этом 8 пациенткам понадобилась донорская яйцеклетка (89 %).

У 12 повторнобеременных пациенток в анамнезе было 25 беременностей. Исходы беременностей представлены на рисунке 3.

Рисунок 3 – Исходы предыдущих беременностей

Мы обратили внимание на высокую частоту сопутствующей патологии у пациенток группы исследования. У 7 пациенток (18 %) имеется врожденный порок сердца (ВПС): 5 пациенток с синдромом Нунан, 2 пациентки с синдромом Тернер. Из них 3 женщинам (43 %) было проведено оперативное лечение ВПС. У 5 (12,5 %) пациенток имеется патология почек: 2 пациентки с синдромом Тернера, 1 пациентка с синдромом Нунан, 1 – с НКВПР, 1 – с идиопатической низкорослостью. У 1 из них (20 %) развилась хроническая почечная недостаточность 1 ст. Пациентка с синдромом Нунан страдала острым лимфобластным лейкозом в стадии ремиссии.

Анализ родов был проведен для 31 пациентки. Были исключены 2 женщины с многоплодной беременность, 3 женщины с отсутствием данных об исходе беременности и 3 пациентки, у которых беременность к моменту написания статьи пролонгируется.

У 2 пациенток (6 %) беременность закончилась прерыванием по медицинским показаниям, у 1 пациентки был диагностирован несостоявшийся выкидыш (3 %), в 28 случаях (91 %) беременность завершилась родами. Преждевременные роды были в 1 случае – кесарево сечение в 35 недель по поводу многоводия. Частота преждевременных родов в группе исследования составила 3,2 %, что соответствует популяционной частоте.

Через естественные родовые пути родоразрешены 6 пациенток (21 %), путем операции кесарева сечения – 22 женщины (79 %). Средний вес новорожденного при доношенной беременности составил 3038 ± 451 гр, средний рост – 50 ± 3 см. У 1 пациентки с идиопатической низкорослостью наблюдалась остановка сердца при

родоразрешении путем операции кесарево сечение, были проведены реанимационные мероприятия.

Родовая травма была диагностирована у 2 новорожденных (7 %), ВПС – 2 случая (7 %), внутриутробная инфекция – 4 новорожденных (14 %), 2-сторонний вывих тазобедренных суставов – 2 пациента (7 %).

Заключение

1. Женщины с генетически обусловленной симметричной низкорослостью составляют группу высокого риска развития акушерских осложнений. Высока частота применения ВРТ (24 %) для наступления беременности, часто с применением донорских яйцеклеток. В группе исследования лишь в 58 % случаев беременность заканчивалась родами, при этом риск преждевременных родов соответствует популяционному. Доля оперативного родоразрешения 79 % и вероятность развития жизнеугрожающих состояний у женщин (3,2 %) и осложнений у новорожденного диктуют необходимость предварительного составления плана родоразрешения в соответствующем перинатальном центре.

2. Прегравидарную подготовку, план ведения беременности и родоразрешения необходимо корректировать с учетом соматической патологии, характерной для имеющегося генетического синдрома. Особое внимание следует обратить на заболевания сердечно-сосудистой системы (ВПС у 18 % пациенток группы исследования), мочевыделительной системы (у 12,5 % пациенток имеется патология почек), онкологические заболевания (частота встречаемости в группе исследования 2,6 %).

3. Молекулярно-генетическая верификация диагноза позволяет персонализировать план наблюдения пациента и провести раннюю пренатальную диагностику для улучшения перинатальных исходов.

Литература

1. Hauer, N.N., Popp, B., Schoeller, E. Clinical relevance of systematic phenotyping and exome sequencing in patients with short stature / N.N. Hauer [et al.] // Genet Med. – 2018; 20(6): 630–638. – doi:<10.1038/gim.2017.159>

2. Chetty, S.P., Shaffer, B.L., Norton, M.E. Management of pregnancy in women with genetic disorders: Part 2: Inborn errors of metabolism, cystic fibrosis, neurofibromatosis type 1, and Turner syndrome in pregnancy / S.P. Chetty [et al.] // Obstet Gynecol Surv. – 2011; 66(12): 765–776. – doi:<10.1097/OGX.0b013e31823cdd7d>

3. Harris, S., Vora, N.L. Maternal Genetic Disorders in Pregnancy / S. Harris [et al.] // Obstet Gynecol Clin North Am. –2018; 45(2): 249–265. – doi:<10.1016/j.ogc.2018.01.010>

4. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser. – 2000; 894: i-xii, 1–253.

5. Медведева, Н.Н., Прибушеня, О.В. Генечески обусловленная низкорослость в практике акушера-гинеколога / Н.Н. Медведева, О.В. Прибушеня // Репродуктивное здоровье Восточная Европа. – 2022; 12(1): 95–101.

MANAGEMENT OF PREGNANCY AND CHILDBIRTH IN PATIENTS WITH GENETICALLY DETERMINED SYMMETRICAL SHORT STATURE

Medvedeva N.[1], Pribushenya O.[2]

[1] Clinical Maternity Hospital of Minsk Region, Minsk, Republic of Belarus
[2] State institution «Republican Scientific and Practical Centre «Mother and Child», Minsk, Republic of Belarus

Women with genetically determined symmetrical short stature constitute a group at high risk of developing obstetric complications and adverse perinatal outcomes. Timely diagnosis of genetic n, knowledge of the features of the genetic syndrome will allow you to personalize the plan for managing pregnancy and delivery. This will lead to a reduction in the incidence of obstetric complications and improved perinatal outcomes.

Keywords: Symmetrical short stature, genetic syndrome, pregnancy complications, delivery features.

Поступила 15.10.2023

УДК 618.14-007.2:[618.39-021.3-08+618.177-08](048.8)

СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД И ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И БЕСПЛОДИЯ ПРИ ГИПОПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Михалевич С.И.[1], Креер С.А.[1], Бурьяк Д.В.[3], Недень Л.Ч.[1], Дражина О.Г.[1], Якутовская С.Л.[1], Дуда В.И.[1], Спиридонова Е.В.[3], Рубахова Н.Н.[3], Полешко А.Г.[2], Шантар Н.Н.[3], Часнойть О.Ч.[3], Филимонова Т.М.[3]

[1] Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
[2] Институт биофизики и клеточной инженерии Национальной академии наук Беларуси,
[3] Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. В современной репродуктологии ведётся активный поиск новых методов лечения бесплодия, невынашивания беременности, так как существующие методы в некоторых случаях недостаточно эффективны в достижении цели. Зарубежные и отечественные учёные проводят доклинические и клинические исследования со стволовыми клетками для лечения бесплодия, невынашивания, безусловно, это является одним из актуальных и перспективных направлений современной медицины.

Ключевые слова: аутологичные мезенхимальные стволовые клетки, репродуктивное здоровье, невынашивание беременности, эндометрий, бесплодие.

В настоящее время приоритетным направлением государственной политики Республики Беларусь является сохранение и восстановление репродуктивного здоровья населения [1]. При сокращении рождаемости, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), бесплодный брак представляет собой демографическую угрозу, если составляет 14–15 % и более, что характерно для Республики Беларусь [2, 3]. В бесплодном браке женскому бесплодию отводится 40–50 %, а женское бесплодие более чем в 50–55 %, в свою очередь, обусловлено нарушениями репродуктивной функции в результате перенесенных воспалительных заболеваний, оперативных вмешательств непосредственно на матке и придатках, органах малого таза [4; 5]. Маточный фактор выявляют в качестве одной из причин женского бесплодия в 15–25 % случаев [6].

При наличии патологии полости матки и маточных трубах, приводящих к бесплодию наиболее предпочтительным методом для решения проблемы восстановления репродуктивной функции, является экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО). Эффективность одной попытки составляет в зависимости от факторов бесплодия в среднем не более 30–40 % в разных странах мира [7, 8]. Кроме стоимости и инвазивности, ЭКО может сопровождаться в 5–33 % случаев серьезным осложнением в виде гиперстимуляции яичников [9, 10]. Но применение ЭКО – управляемая рождаемость. Агрессивная гормональная терапия, применяемая при ЭКО, и последующем вынашивании беременности также не является полезной для организма в целом и для репродуктивной системы, в частности [9, 10].

Существует большая потребность в создании и проведении различных исследований, которые могли бы решить проблемы использования стволовых клеток в лечении бесплодия и невынашивания беременности, внедрения методики клеточной терапии в клиническую практику гинекологии.

Отечественными и зарубежными учёными проводились исследования для поиска новых технологий и методик лечения бесплодия и невынашивания беременности на доклиническом и клиническом уровнях. Особенно остро эта проблема стоит у пациенток, перенёсших оперативные вмешательства на матке по поводу гинекологических заболеваний, после неоднократных выскабливаний слизистой полости матки, которые планируют в перспективе беременность.

Шер Г. в 2000 году исследовали возможности применения силденафила цитрата (Виагры) у пациентов с бесплодием в анамнезе. Понятно, что силденафила цитрат стимулирует эндометриальное кровоснабжение в результате воздействия на фосфодиэстеразу-5, благодаря чему увеличивается сосудорасширяющее действие локального оксида азота. Определили, что вагинально силденафила цитрат позитивно влияет на толщину эндометрия и повышает шансы забеременеть.

Использование препаратов на основе эстрогенов представляет собой перспективный способ терапии гипопазии эндометрия. М. Чен с соавторами в 2006 году установили эффект продолжительного введения эстрадиола валерата в циклах контролируемой гиперстимуляции яичников и увидели, что толщина эндометрия менялась к утолщению с 6,7 до 8,6 мм при применении эстрогенов в течение 14–82 дней. Частота позитивных результатов выше, чем у пациентов, которые на применяли препараты на основе эстрогенов (38,5 % и, соответственно, 4,3 %).

Ли Р. в 2009 году провел исследование, в котором доказал, что у женщин с несколькими неэффективными попытками ЭКО и гипоплазией эндометрия могут

быть получены позитивные результаты при проведении аспирационной биопсии эндометрия (скретчинге) в цикле перед ЭКО. В эксперименте, в котором участвовали сто пациентов с повторными неэффективными попытками ЭКО, проводили аспирационную биопсию эндометрия в фолликулярной и лютеиновой фазах менструального цикла перед предстоящим ЭКО. Ученые описали в работе результаты повышения частоты наступления клинической беременности (32,7 % по сравнению с 13,7 %) и рождаемости (22,4 % по сравнению 9,8 %) у пациентов, которым выполняли биопсию эндометрия, по сравнению с пациентами, которым не выполняли. Вероятный эффект позитивного влияния механического повреждения на эндометрий не выяснен. Известно, что механичесое воздействие на клетки эндометрия запускают воспалительный процесс, в результате чего повышается количество провоспалительных биологически активных вешеств, что обеспечивает эффективность способности эндометрия к имплантации.

М. Куниски с соавторами в 2014 году исследовали и обосновали перспективный способ лечения гипоплазии эндометрия с использованием гранулоцитарно-колониестимулирующего фактора (Г-КСФ), однако эффект его водействия в пролиферации и дифференцировки клеток эндометрия неизвестен в полном обьеме. По некоторым данным, Г-КСФ увеличивает концентрацию в эндометрии тромбоцитарного фактора роста эндотелиальных клеток, который обеспечивает активацию ангиогенеза. Также положительная корреляция обнаружилась при исследовании концентраций интегрина альфа-V/бета-3. Так как интегрины оказывают влияние на всех этапах имплантации, максимальная концентрация интегрина альфа-V/бета-3 имелась одновременно с максимальной рецепторной активностью эндометрия. Данный гликопротеин продуцируется железистыми эпителиальными клетками после девятнадцатого дня менструального цикла, когда открывается окно имплантации. Ученые показали, что малое количество интегрина альфа-V/бета-3 характерно для пациентов с гипоплазией эндометрия и имелось также у пациентов с несколькими неэффективными попытками ЭКО. Внутриматочные инфузии Г-КСФ обеспечивали рост толщины эндометрия в течение 72 часов после использования [13], что необходимо в первой фазе менструального цикла до овуляции.

В практическом акушерстве и гинекологии в алгоритм прегравидарной подготовки эндометрия включают физиотерапевтические методы лечения, которые обеспечивают положительное воздействие на кровоснабжение матки и позволяют увеличить частоту наступления и вынашивания беременности. Так, физиотерапевтический метод – нейромышечная электростимуляция (НМС), которая делается с помощью электродов, локализованных на кожных покровах. Согласно данным анализа 2019 года Храмцовой А.Ю., ученые исследовали эффективность переноса размороженных эмбрионов у пациентов с гипоплазией эндометрия, неуспешными попытками ЭКО в анамнезе, которым применялась НМС. Пациентов разделили на две группы: основная (пациентам проводилась НМС в комплексной терапии с гормональными) и сравнения (пациентами использовались только гормоны). У 60 % пациентов, которым применяли НМС, толщина эндометрия после лечения была 8 мм и более. Средняя толщина эндометрия до и после лечения составила соответственно 5,6±0,82 и 7,93±1,42 мм у пациентов основной группы по сравнению с 5,5±1 и 6,78±0,47 мм – группы сравнения; разница была статистически значимой (p=0,002). При этом частота наступления беременности у пациентов основной группы была выше (42 % по сравнению с 35 %), но разница не была статистически значимой.

Не достаточно изученным способом увеличения рецептивности и толщины эндометрия является аутоплазмотерапия для терапии невынашивания и бесплодия. Использование аутоплазмы началось с применения в XIX веке в медицине аутокрови, еще М. Шеде при хирургическом лечении раневой поверхности вводил в нее кровь этого же пациента, вследствии чего улучшалась репарация. В XX веке аутокровь впервые была применена в гинекологии. Так, Н.С. Бакшев использовал данную методику при воспалительных заболеваниях органов малого таза. В XXI веке применение аутокрови заменили на аутоплазму, в ней содержатся факторы роста, что местно обеспечивает физиологические аутокринные реакции в эндометрии. В альфа-гранулах тромбоцитов имеется многочисленные протеины: тромбоцитарный фактор роста (PDGF), трансформирующий фактор роста (TGF), тромбоцитарный фактор IL, тромбоцитарный фактор ангиогенеза (PDAF), VEGF, эпидермальный фактор роста (EGF), инсулиноподобный фактор роста IGF, фибронектин, цитокины. Также плазма содержит ряд биологически активных протеинов, например, IGF-I и фактор роста гепатоцитов (HGF). Таким образом, аутоплазма обеспечивает и участвует в регуляции эффектов первичных факторов роста. Эффекты комбинированных факторов роста, находящихся в аутоплазме, обогащенной тромбоцитами, различаются от эффектов рекомбинантных факторов роста, каждый из которых обеспечивает определенный механизм репарации: PDGF активирует размножение и миграцию мезенхимальных клеток и активирует ангиогенез, а IGF способствует дифференцирование молодых клеток [21].

Факторы роста проникают в ткани путем инъекций или аппликаций (орошение) аутоплазмы и достигают максимальной концентрации путем применения большего количества тромбоцитов – это обеспечивает синтез фибробластов (клеток соединительной ткани). Фибробласты формируют коллаген, гиалуроновую кислоту и эластин. Все указанные механизмы приводят к формированию соединительной ткани, ангиогенезу. В результате активизируются обменные процессы, кровоснабжение и метаболизм в клетках тканей, восстанавливается тканевое дыхание, стимулируется локальный иммунитет.

Открытие стволовых клеток (СК) действительно значимое достижение мировой биологии и медицины. СК могут дифференцироваться в различные клетки, что обеспечивает изучение молекулярно-генетических реакций, которые отражают механизмы размножения клеток. Учитывая уникальную способность дифференцироваться в любые клетки, СК используются для терапии различных патологий. Вследствие этого исследование СК – одна из важных областей современной медицины.

В мире учёные проводят эсперименты со СК на доклиническом и клиническом уровнях. Анализ научных баз PubMed, который проведен в период до декабря 2022 года, К. Гарджет с соавторами в 2014 году продемонстрировал, что СК обладают уникальными свойствами к восстановлению эндометрия матки.

Као с соавторами в 2018 году доказали, что мезенхимальные стволовые клетки (МСК) не ослабляют иммунную систему и не способствуют канцерогенному действию. Также авторы доказали, что СК, которые применяли внутриматочно в виде суспензии, проявляли меньший репаративный эффект, чем биокомпозиты, которые состояли из СК и биодеградируемых носителей, вследствии того, что благодаря носителю клетки зафиксировались в локусе введения, где непосредственно оказывали противовоспалительное действие и обеспечивали ангиогенез [26].

Чжао с соавторами в 2019 году анализировали базы данных PubMed, CrossRef определили, что введение МСК внутриматочно или кровеносные сосуды матки активизируют регенерацию эндометрия у пациентов с синдромом Ашермана, также местная внутримышечная интрамиометральная инъекция МСК положительно влияла на репарацию рубца матки, снижала вероятность образования истмоцеле.

В Беларуси перечень патологий, которые лечат с использованием МСК, возрастает. Эспериментальные исследования с применением МСК в нашем государстве проводятся с начала двухтысячных годов. В учреждениях Национальной академии наук Беларуси и Министерства здравоохранения Республики Беларусь созданы исследовательские базы. За последнее десятилетие белорусская медицина шагнула вперёд.

В период с 2010 по 2013 гг. в рамках программы Союзного государства Беларуси и России «Стволовая клетка» (Головная организация белорусской части программы ГНУ «Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси», научный руководитель – академик И.Д. Волотовский) проведены исследования биологического действия МСК на доклиническом и клиническом этапах. Было выполнено двенадцать проектов в шести научно-исследовательских организациях Министерства здравоохранения и трех НАН Беларуси. Данная программа послужила мощным стимулом для развития в стране исследований в области медицинских клеточных технологий. В 2014 году при Институте биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси был организован Республиканский научно-медицинский центр «Клеточные технологии». За последние годы в институте в сотрудничестве с клиницистами были апробированы и реализованы в клинической практике шесть инновационных технологий терапии патологий пациентов в области хирургии, офтальмологии, дерматологии, комбустиологии, урологии, стоматологии с применением МСК.

В 2010 году А.С. Федуловым и соавторами учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» (БГМУ) внедрили инструкцию по применению «Лечение фармакорезистентных форм рассеянного склероза с применением аутологичной трансплантации мезенхимальных и гемопоэтических стволовых клеток».

С.И. Третьяк с соавторами (БГМУ, Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси) в 2011 году внедрили метод лечения с применением аутологичных МСК жировой ткани при лечении пациентов с трофическими язвами.

В этом же году Е.А. Кузьмич с соавторами государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования» (БелМАПО), Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий) показали позитивный результат при использовании гемопоэтических факторов роста после химиотерапии с трансплантацией стволовых гемопоэтических клеток.

Ю.М. Гаин с соавторами (БелМАПО) в 2012 году аргументировали применение комплексного трансплантата на основе амниотической мембраны и МСК из жировой ткани для восстановления целостности кожных покровов [46].

В 2014 году Д.В. Букач с соавторами (Госдарственное учреждение «Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии») предоставили эксперимент на лабораторных животных по аутотрансплантации МСК для репаративного восстановления повреждений суставного хряща.

В.Н. Подгайский с соавторами (БелМАПО) представили возможности репарации поврежденных периферических нервов при трансплантации МСК.

В 2015 году П.В. Беляковским с соавторами (БГМУ) представили результаты применения клеточных технологий в лечении токсических и дегенеративных поражений зрительного нерва и сетчатки.

В 2016 году М.М. Зафранская с соавторами (БелМАПО) доказали иммуномодулирующие свойства и клеточную иммунотерапию рассеянного склероза МСК.

В 2018 году А.Е. Гончаров с соавторами (Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии) представили возможности применения СК в терапии атопического дерматита.

Также в этом году С.П. Рубникович с соавторами (БелМАПО, Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси) обосновали возможности применения МСК и биопластического материала «Коллост» в лечении рецессии десны по данным морфологических исследований в тканях патологически трансформированного пародонта на экспериментальных животных.

А.Ю. Молчанова с соавторами (Институт физиологии НАН Беларуси и Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси) в 2019 году показали терапевтический эффект МСК в экспериментальном недержании мочи.

Д.В. Остроушко с соавторами (Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии) представили результаты, которые показывают возможности использования аллогенных МСК в лечении детей с детским церебральным параличом.

Есть данные о разработках в других государствах. В мире активно применяют инновационные подходы терапии СК для помощи пациентам в гинекологии.

В Израиле в 2014 году директор Центра лечения бесплодия доктор Элиягу Бар, применяя СК, обеспечил репарацию эндометрия пациента. Затем после клеточной терапии женщина забеременила. На первом этапе лечения врач культивировал аутологичные СК из жировой ткани пациента. Позже СК ввели внутриматочно, восстановили повреждение эндометрия. В этом же этапе женщина получала гормональные препараты, затем пациенту внутриматочно ввели собственную оплодотворенную яйцеклетку. Долгожданная беременность наступила.

В 2017 году профессор Карлос Симон был руководителем группы по исследованию синдрома Ашермана, в результате пролечено восемнадцать женщин репродуктивного возраста. Профессор предложил терапию, которая базировалась на активации синтеза СК в костном мозге, затем миграции в кровь, дальнейшее фильтрование и внутриматочное введение пациенту. Через 2 месяца после терапии у семнадцати пациентов наблюдали по данным ультразвукового исследования восстановление эндометрия. Через 6 месяцев спустя 3 женщины забеременнили естественным путем.

В 2018 году ученые Украины исследовали метод лечения пациентов с преждевременным истощением яичников – эндоваскулярное введение аутологичных МСК в яичниковые/маточные артерии. Пациенту репродуктивного возраста с диагнозом «бесплодие, связанное с преждевременным истощением яичников и снижением овариального резерва» была выполнена эксплантация жировой, культивирпование и получение аутологичных МСК. Исследование со СК была осуществлена сотрудниками цитогенетической лаборатории. Следующим этапом было

проведено эндоваскулярное введение аутологичных МСК в яичниковые/маточные артерии: под рентгеновским контролем были поэтапно катеризованы устья правой и левой маточных артерий и в отверстие маточных артерий была введена суспензия МСК. Затем после эндоваскулярного этапа оперативного вмешательства исследователями дополнительно было осуществлено лапароскопическим доступом интра- и параовариальные введение аутологичных МСК.

В Российской Федерации клиники проводится терапия бесплодия СК. Учёными провоились клинические испытания применения СК для терапии гипоплазии эндометрия и маточного бесплодия у пациентов репродуктивного возраста. Консервативные методы лечения женского бесплодия при такой патологии, как гипоплазия эндометрия, чаще не приводят к необходимым результатам. И соответственно многократные попытки ЭКО оказываются нерезультативными.

В Республике Беларусь в гинекологии с 2021 года профессор Михалевич С.И. с соавторами показали эффективность аутологичных МСК жировой ткани при лечении и медицинской профилактике несостоятельного рубца матки после кесарева сечения.

ВОЗ определила репродуктивный возраст женщин – с 18 до 49 лет. Невынашивание беременности (МКБ – 10: привычное невынашивание без текущей беременности (N96) – это самопроизвольное прерывание беременности в сроки от зачатия до 37 недель, считая с первого дня последней менструации. Прерывание беременности от зачатия до 22 недель называют самопроизвольным абортом (или выкидышем). Прерывание беременности с 22 недель – преждевременными родами. Привычный выкидыш – случаи самопроизвольного последовательного прерывания беременности 2 и более раз.

Самым доступным и неинвазивным методом диагностики толщины и структуры эндометрия ультразвуковое исследование (УЗИ). Толщина эндометрия – минимальное расстояние между передней и задней стенкой мышечного слоя, измеренное в плоскости, проходящей через центральную продольную ось тела матки. Толщина эндометрия в норме – от 1 до 4 мм в фазе ранней пролиферации, от 4 до 8 мм – в середине фазы пролиферации, от 8 до 14 мм – в конце фолликулярной фазы, и от 7 до 14 мм – в секреторную фазу менструального цикла.

Эндометрий в норме трехслойной структуры и имеет центральную эхогенную линию, которая соответствует полости матки, внешних линий – базальный слой эндометрия, относительно гипоэхогенной локации между 2-мя наружными линиями и центральной линией – функциональный слой. В фазе ранней пролиферации в норме эндометрий с низкой плотностью, однородной структуры и с толщиной в среднем 5 мм. В стадии средней и поздней пролиферации толщина эндометрия плавно увеличивается до 11–12 мм, при этом происходит повышение эхогенности и возникает трехслойность. В стадии ранней и средней секреции толщина эндометрия может достигать 15–16 мм, плотность увеличивается и возрастает от периферии к центру. В стадии поздней секреции толщина эндометрия незначительно уменьшается. Эндометрий с высокой плотностью и неоднородной структуры.

В настоящее время в гинекологии рассматривается тема «тонкого» эндометрия – гипоплазии эндометрия. Неудачи имплантации возникают при развитии «тонкого» эндометрия вследствии нарушения его рецептивности.

П.Ковакс и соавторы в 2003 году и К.Рихтер с соавторами в 2007 году пояснили, что рецептивность эндометрия увеличивается с возрастанием его толщины. Ученые

доказали статистически значимую зависимость между толщиной эндометрия и вероятностью наступления беременности.

Существует мнение по данным исследований о воздействии нарушения функции яичников на толщину эндометрия. И при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ) возникает нарушение соотношения эстрогеновых и андрогеновых рецепторов в слизистой оболочке матки. В исследовании К. Аппарао с соавторами в 2002 году доказали повышение в сыворотке крови андрогенов и экспрессии андрогеновых рецепторов. Преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ), как правило, приводит к развитию гипоплазии эндометрия в результате недостатка эстрогенов. В 2022 году рекомендации ESHRE по привычному невынашиванию помогают получить ответы на многие вопросы. Стандартные гормональные лекарственные средства не в полном объеме обеспечивают нормальный объем матки, толщины эндометрия, маточный кровоток. Таким образом, необходим поиск инновационных способов лечения гипоплазии эндометрия.

Данных о клинических исследованиях, методах лечения и медицинской профилактики невынашивания беременности при гипоплазии эндометрия с помощью СК в нашей стране не было.

Использование МСК является одним из самых обсуждаемых и перспективных достижений нашего времени. В данном направлении исследований нет отдаленных результатов.

Важными могут быть исследования состояния эндометрия при неоднократных повреждениях вследствии воспалительных процессов, самопроизвольных выкидышей, неразвивающихся беременностей и искусственных прерываний беременности, нерезультативных попытках ЭКО, состояние миометрия и эндометрия после консервативных миомэктомий, если удаляются множественные миоматозные узлы как лапаротомическим, так и лапароскопическим доступом. При данных патологических состояниях необходимо получить клинические данные использования МСК, разработать, апробировать и внедрить способы, сроки и показания для использования СК при наличии анатомических и функциональных патологических процессах в репродуктивной системе пациентов.

Таким образом, на современном этапе развития медицины перспективным являются исследования возможности применения аутологичных МСК в лечении невынашивания беременности, бесплодия при гипоплазии эндометрия.

Литература

1. Об утверждении Государственной программы «Здоровье народа и демографическая безопасность Республики Беларусь» на 2021–2025 годы [Электронный ресурс]: постановление Совета Министров Респ. Беларусь, 19 января 2021 г., № 28, // ЭТАЛОН. Законодательство Республики Беларусь / Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь. – Минск, 2021.

2. Демографический ежегодник Республики Беларусь. Статистический сборник. [Электронный ресурс] // Национальный статистический комитет Республики Беларусь. – Режим доступа: http://www.belstat.gov.by/ – Дата доступа: 06.06.2023

3. Михалевич, С.И. Преодоление бесплодия. Диагностика, клиника, лечение: учеб. пособие / С.И. Михалевич. – Минск: Беларуская навука, 2002. – 191 с.

4. Корнеева, И. Е. Современная концепция диагностики и лечения бесплодия в браке: автореф. дис. д-ра мед. наук :14.00.01 / И.Е. Корнеева; Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН. – Москва, 2003. – 280 с.

5. Савельева, Г.М. Гинекология: учеб. пособие / Г.М. Савельева, В.Г. Бреусенко. – Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2012. – С.423

6. Радзинский, В.Е. Гинекология: учеб. пособие / В.Е. Радзинский, А.М. Фукс. – Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2014. – С. 1000.

7. Сандакова, Е.А. Эффективность вспомогательных репродуктивных технологий у женщин с гинекологическими и экстрагенитальными воспалительными заболеваниями в анамнезе / Е.А. Сандакова // Медицинский альманах. – 2017. – № 6(51). – С. 69–72.

8. Просяник, В.А. Реальная статистика протоколов экстракорпорального оплодотворения / В.А. Просяник // Студенческий: электрон. научн. журн. – 2019. – № 2(46). – [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://sibac.info/journal/student/46/129036 – Дата доступа: 07.01.2023.

9. Романенко, В.А. Осложнения ЭКО: синдром гиперстимуляции яичников / В.А. Романенко // Молодой ученый. – 2017. – №14.2. – С. 39–41.

10. Петрова, Е.В. Основные этапы преодоления бесплодия с использованием программы вспомогательных репродуктивных технологий и ее модификаций / Е.В. Петрова // Медицинские новости. – 2012. – №2. – С. 45–49.

MODERN APPROACH AND PROSPECTS FOR THE TREATMENT OF MISSION OF PREGNANCY AND INFERTILITY WITH ENDOMETRIAL HYPOPLASIA. LITERATURE REVIEW

Mikhalevich S.I.[1], Kreyer S.A.[1], Buryak D.V.[3], Neden L.Ch.[1], Drazina O.G.[1], Yakutovskaya S.L.[1], Duda V.I.[1], Spiridonova E.V.[3], Rubakhova N.N.[3], Poleshko A.G.[2], Shantar N.N.[3], Chasnoyt' O.Ch.[3], Filimonova T.M.[3]

[1] *Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of Educational Institution «Belarusian State Medical University»,*

[2] *Institute of Biophysics and Cell Engineering of the National Academy of Sciences of Belarus,*

[3] *State Institution «Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child», Minsk, Republic of Belarus*

In modern reproductive medicine, an active search is being made for new methods of treating infertility and miscarriage, since additional methods in some cases are not effective enough to achieve the goal. Foreign and domestic scientists are conducting preclinical and scientific research with stem cells for the treatment of infertility, miscarriage, of course, this is one of the most relevant and promising research in modern medicine.

Keywords: autologous mesenchymal stem cells, reproductive health, miscarriage, endometrium, infertility.

Поступила 15.10.2023

УДК 618.146:618.2]-073.43

УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ В ДИАГНОСТИКЕ ПРОЦЕССОВ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ШЕЙКИ МАТКИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Небышинец Л.М.[1], Шорох И.Г.[1], Томашева В.В.[2]

[1] Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
[2] Учреждение здравоохранения «Клинический родильный дом Минской области»,
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Проведено пилотное исследование по выявлению изменений в ультразвуковой анатомии и гемодинамических параметрах шейки матки, отражающих происходящие во время беременности процессы ремоделирования шейки матки. Установлено, что с увеличением срока беременности происходят статистически значимые изменения следующих параметров: уменьшение длины шейки матки, повышение пиковой систолической скорости кровотока и снижение индекса резистентности в артериях средней трети стромы шейки матки.

Ключевые слова: беременность, ремоделирование шейки матки, ультразвуковое исследование, пиковая систолическая скорость кровотока, индекс резистентности.

Введение. Несмотря на значительные достижения современного акушерства, актуальными остаются вопросы, связанные с функционированием шейки матки на анатомическом, механическом и физиологическом уровнях во время беременности и в родах для решения принципиально различных задач: с одной стороны, сохранение и вынашивание беременности, с другой стороны, обеспечение физиологического течения родового процесса без травматических повреждений шейки матки за счет значительных биохимических и функциональных изменений для её «созревания».

В клинической практике врачи-акушеры-гинекологи для описания изменений шейки матки, возникающих во время беременности и перед родами, используют такие термины, как «размягчение», «укорочение», «созревание» и «проходимость цервикального канала». В совокупности все эти изменения называются ремоделированием шейки матки, и они в полной мере относятся как к внутренним изменениям свойств цервикальной ткани, так и к возникающим в результате этого анатомическим изменениям органа [1].

Интенсивное ремоделирование шейки матки происходит на протяжении всего периода гестации. Фактически можно говорить о том, что шейка матки во время беременности проявляет себя как «метаболически активный орган». Ремоделирование шейки матки во время беременности, родов и в послеродовом периоде рассматривается как единый поступательный процесс, который условно можно разделить на ряд перекрывающихся фаз: размягчение, «созревание», раскрытие/роды и послеродовое восстановление [1]. Установлено, что каждая фаза ремоделирования осуществляется в уникальной эндокринной среде, влияющей на функцию эпителиальных, стромальных, иммунных и эндотелиальных клеток, а также на состав и структуру внеклеточного матрикса [2, 3].

Размягчение – медленно происходящее в течение всей беременности ремоделирование внеклеточного матрикса шейки матки до ее укорочения и раскрытия,

связанное с изменениями биохимического состава и биомеханических свойств цервикальной ткани. И, напротив, «созревание» шейки матки – это происходящие в ней изменения как в несущей структуре, что клинически сопровождается увеличением проходимости цервикального канала, повышением количества баллов по Бишопу при вагинальном осмотре и отражает потерю способности шейки матки оставаться «закрытой». Послеродовое восстановление – заключительная фаза ремоделирования, обеспечивающая восстановление целостности тканей и их функциональности после родов [4].

Размягчение шейки матки можно описать как податливость тканей шейки матки по сравнению с их исходным состоянием до беременности или же как первое измеримое снижение прочности на растяжение. Проведенные недавно исследования по изучению биомеханических свойств тканей дистального отдела шейки матки женщин in vivo методом аспирации [1] и биомеханические исследования на мышах продемонстрировали, что размягчение шейки матки как первая фаза её ремоделирования начинается в первом триместре беременности у женщин и на 12-й день 19-дневной беременности у мышей [2]. Еще в 1895 году Гегар впервые описал «размягчение» нижнего сегмента матки на 4–6 неделе беременности, что впоследствии вошло как признак Гегара. Долгое время его использовали для клинической диагностики беременности, пока не был открыт хорионический гонадотропин человека.

Принципиальным отличием фазы размягчения шейки матки от её «созревания» и раскрытия является тот факт, что размягчение происходит медленно и в среде, богатой прогестероном. При этом, несмотря на прогрессивное повышение податливости цервикальной ткани к расширению, сохраняется её тканевая прочность. Способность шейки матки размягчаться, оставаясь при этом устойчивой к действующим на нее сторонним силам, требует работы сложных двойных механизмов, при которых происходит изменение геометрии (размера) и плотности шейки матки наряду с сохранением её прочности [5].

«Созревание» шейки матки – более быстрая фаза, сопровождающаяся максимальной потерей эластичности и целостности тканей. Как правило, «созревание» происходит за часы, предшествующие рождению у мышей, и за недели или дни, предшествующие рождению у женщин. После начала родовой деятельности «зрелая» шейка матки может в достаточной степени «раскрыться», чтобы обеспечить прохождение доношенного плода.

Модели на мышах демонстрируют четкое разделение между ранней фазой ремоделирования, которая начинается вскоре после зачатия и продолжается до родов (размягчение шейки матки), и более поздней фазой, близкой к родам, которая включает быстрое заметное размягчение и укорочение («созревание» шейки матки) [6].

Различие между фазами размягчения и «созревания» заключается также в том, что размягчение шейки матки, по всей видимости, обусловлено локальным ремоделированием внеклеточного матрикса «родными» для стромы шейки матки клетками, являющимися производными мезенхимы – фибробластами, миофибробластами, эпителиальными клетками [2]. Так, в частности, установлена четкая взаимосвязь между размягчением шейки матки и состоянием и составом её внеклеточного матрикса. В частности, по данным House и соавт. [4], размягчение и укорочение шейки матки связаны с ремоделированием внеклеточного матрикса. В то время как «созревание» шейки матки происходит вследствие миграции лейкоцитов и

высвобождения медиаторов воспаления [7]. Таким образом, размягчение шейки матки – это изменение биомеханических состава и свойств ткани, а «созревание» – более сложный процесс, заключающийся в потере функциональной структуры шейки матки, т.е. в происходящих процессах размягчения шейки матки и изменения её формы, проявляющихся в укорочении, раскрытии и сглаживании шейки матки.

Как и любое проявление «структурной несостоятельности», созревание шейки матки происходит вследствие сочетания действующей на неё нагрузки (растущая матка, внутриматочное давление, адгезия плодных оболочек, сокращения матки), изменений геометрии шейки матки (анатомия шейки матки, т.е. её длина) и свойств цервикальной ткани. На современном этапе относительный вклад размягчения цервикальной ткани в «несостоятельность» шейки матки и явная связь между «несостоятельностью» и неблагоприятным исходом беременности изучены еще недостаточно вследствие сложности указанных выше взаимодействий [4].

Вместе с тем в практической деятельности необходимо учитывать результаты недавно проведенных исследований, подтверждающих определяемое клинически раннее прогрессирующее размягчение шейки матки во время беременности [1]. Чрезвычайно важным является также тот факт, что, начиная с середины физиологической беременности, шейка матки у беременных женщин начинает незначительно укорачиваться, что и подтверждается определением длины шейки матки при ультразвуковом исследовании [8].

Ультразвуковой метод исследования для оценки состояния шейки матки во время беременности в последние годы признан наиболее объективным. Учитывая относительную простоту, неинвазивность, безвредность для матери и плода и высокую информативность, трансвагинальная эхография в настоящее время стала практически безальтернативным методом исследования, используемым для изучения состояния шейки матки. Вместе с тем на сегодняшний день для оценки состояния шейки матки во время беременности используется только один показатель – длина шейки матки. В то же время в процессе ремоделирования шейки матки во время беременности, кроме её укорочения и размягчения, происходят и другие изменения: размягчение, превращение шейки матки в кавернозное тело и пр. Таким образом, выявление указанных или других преобразований в шейке матки, возникающих на протяжении физиологической беременности и при возникновении осложнений, могли быть полезными для практической деятельности. Однако в доступной литературе мы не обнаружили описания особенностей ультразвуковой картины шейки матки перед родами, чтобы использовать их в повседневной клинической практике.

Цель настоящего исследования: выявить эхоскопические изменения длины шейки матки и изменения допплерометрических показателей в сосудах стромы шейки матки, отражающие происходящие во время физиологической беременности процессы ремоделирования.

Материалы и методы. Проведено пилотное обследование беременных женщин на протяжении гестации: в 16–18 недель, 26–28 недель и 34–36 недель беременности.

Критерии включения: одноплодная беременность, завершившаяся самопроизвольными родами в срок. Критерии исключения: острые инфекционные заболевания, тяжелая соматическая патология, онкологические заболевания, психические заболевания, беременность вследствие вспомогательных репродуктивных технологий, многоплодная беременность, преждевременные роды и преэклампсия

в анамнезе. Таким образом, с учетом указанных критериев в исследование были включены 55 беременных женщин.

Ультразвуковое исследование беременным женщинам проводили в положении лежа на спине с опорожненным мочевым пузырем в режиме реального времени на ультразвуковом аппарате «Mindray DC-80», оснащенном вагинальным датчиком DE 11-3E. Датчик располагался в переднем своде влагалища с минимальным давлением на шейку матки. После визуализации шейки матки определялась длина отрезка между калиперами, установленными в проекции внутреннего и наружного зева шейки матки, проводилось несколько измерений, фиксировалось наименьшее значение.

С целью повышения диагностической эффективности цервикометрии определялся железистый индекс (ЖИ) шейки матки. ЖИ визуализируется как гипоэхогенная зона вокруг цервикального канала шейки матки, которая, как предполагается, гистологически соответствует железистой зоне вокруг цервикального канал [9]. ЖИ (толщина эндоцервикса) определялся при продольном сканировании шейки матки в виде двух полосок пониженной эхогенности, тянущихся от проекции внутреннего зева к переходной зоне и разделенных ровной и четкой гиперэхогенной линией М-эхо цервикального канала.

При изучении васкуляризации шейки матки выделяется 5 уровней (бассейнов) шеечной перфузии: I – нисходящие ветви маточных артерий, идущие от проекции перешейка по направлению к влагалищной части шейки матки вдоль ее боковых стенок; II – артерии дуговой формы, отходящие от нисходящих маточных ветвей аналогично дуговым маточным артериям, а также соответствующие вены; III – артерии стромы, идущие радиально по направлению к цервикальному каналу, а также вены стромы; IV – субэндоцервикальные артерии и вены V – интраэндоцервикальные артерии и вены [10]. Как правило, при энергетической допплерографии в норме удается визуализировать васкуляризацию шейки матки во всех описанных выше бассейнах. В проведенном исследовании с использованием энергетического доплеровского режима, являющегося более чувствительным к наличию кровотока, чем цветовой допплер, изучался кровоток в артериях средней трети толщи стромы шейки матки и измерялись пиковая систолическая скорость в выбранной артерии и индекс резистентности.

Статистическая обработка материала осуществлялась с использованием прикладных компьютерных программ «Microsoft Excel» и «Statistica» (версия 10.0). Применяли непараметрические методы статистического анализа. Данные представлены в виде Me (QL; QU), где Me – медиана, а (QL; QU) – межквартильный размах (25‰ и 75‰). Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона. Различия считали достоверными при значении $p<0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Средний возраст обследованных женщин составил 30 (29; 37) лет. У всех женщин беременность завершилась срочными родами.

В таблице 1 представлены данные о длине шейки матки и толщине эндоцервикса у обследованных женщин в 16–18, 26–28 и 34–36 недель беременности.

Таблица 1 – Длина шейки матки и толщина эндоцервикса в динамике беременности

Срок беременности, нед	Длина шейки матки, мм	Толщина эндоцервикса, мм
16–18	41,0 (36,0; 45,0)	9,6 (8,0; 11,3)
26–28	34,8* (32,0; 42,0)	8,8 (7,8; 9,8)
34–36	31,4* (28,0; 35,0)	9,8 (8,1; 12,0)

Примечание: * – статистически значимые различия по сравнению с показателем в 16–18 недель беременности; $p<0,05$

При анализе полученных данных было установлено статистически значимое уменьшение длины шейки матки уже в 26–28 недель беременности в сравнении с аналогичным показателем в 16–18 недель беременности ($p<0,05$). Длина шейки матки в 34–36 недель беременности достоверно не отличалась от соответствующего показателя в 26–28 недель беременности ($p>0,05$), но статистически значимо была меньше в сравнении с длиной шейки матки в 16–18 недель беременности ($p=0,001$).

При анализе толщины эндоцервикса в изучаемые сроки беременности достоверных различий установлено не было.

Показатели пиковой систолической скорости кровотока и индекса резистентности в артериях средней трети толщи стромы шейки матки в динамике беременности у женщин, вошедших в исследование, представлены в таблице 2.

Как видно из представленных данных, пиковая систолическая скорость в артериях средней трети толщи стромы шейки матки в динамике беременности увеличивалась. Было установлено статически значимое повышение изучаемого параметра в 34–36 недель беременности в сравнении с его значением в 16–18 недель ($p=0,04$).

Таблица 2 – Гемодинамические параметры шейки матки во время беременности

Срок беременности	Пиковая систолическая скорость кровотока, см/сек	Индекс резистентности
16–18	11,6 (11,0; 16,8)	0,75 (0,72; 0,92)
26–28	12,8 (9,6; 16,5)	0,67 (0,63; 0,71)
34–36	13,4* (8,6; 18,0)	0,55*,** (0,50; 0,73)

Примечание: * – статистически значимые различия по сравнению с показателем в 16–18 недель беременности; $p<0,05$); ** – статистически значимые различия по сравнению с показателем в 26–28 недель беременности, $p<0,05$)

Кроме этого, на протяжении беременности наблюдалось снижение индекса резистентности в артериях средней трети толщи стромы шейки матки (см. таблицу 2). При этом было отмечено достоверное снижение изучаемого параметра в 34–36 недель беременности в сравнении с аналогичными показателями и в 16–18 ($p=0,04$), и в 24–26 недель беременности ($p=0,03$).

Выявленное в ходе проведенного исследования достоверное укорочение шейки матки на протяжении беременности сопровождается параллельным статистически значимым изменением гемодинамических параметров шейки матки: к 34–36 неделям беременности происходит достоверное уменьшение длины шейки матки, повышение пиковой систолической скорости кровотока и снижение индекса резистентности в артериях средней трети стромы шейки матки. Установленные изменения

гемодинамических параметров шейки матки указывают на увеличение кровотока на 15–16 % и снижение сопротивления на 20–30 % в артериях средней трети стромы шейки матки к 34–36 неделям беременности.

По мере «размягчения» шейки матки (первой фазы ремоделирования) на протяжении физиологической беременности происходит усиление ее кровоснабжения и кровенаполнения за счет возрастающего артериального притока и снижения периферического сопротивления сосудов шейки матки. В такой ситуации патологическое изменение процессов сосудистой перестройки шейки матки на протяжении беременности и накануне родов может приводить к патологическим изменениям течения родового акта, в том числе и к травматизации шейки матки.

Заключение. Проведенное исследование выявило четкую взаимосвязь между особенностями изменений длины шейки матки и кровотока в сосудах стромы шейки матки и сроком беременности. По мере увеличения срока беременности происходят уменьшение длины шейки матки, повышение пиковой систолической скорости кровотока и снижение индекса резистентности в артериях средней трети стромы шейки матки. Достоверных изменений железистого индекса шейки матки в изученные сроки установлено не было.

Очевидно, что размягчение шейки матки (первая фаза ремоделирования) является относительно медленным и постепенным процессом. Вместе с тем необходимо отметить, что изменения, происходящие в шейке матки в этот период, являются неотъемлемым атрибутом для дальнейших процессов её «созревания», раскрытия и послеродового восстановления. Бесспорной является необходимость дальнейшей детализации вопросов гемодинамики шейки на протяжении беременности и накануне родового акта, что позволит оптимизировать тактику ведения пациентов в прелиминарном периоде и в родах.

Литература

1. Badir, S. A novel procedure for the mechanical characterization of the uterine cervix during pregnancy / S. Badir, M. Bajka, E. Mazza // J. Mech. Behav. Biomed. Mater. – 2012. – Vol. 27. – P. 143–153. –DOI: 10.1016/j.jmbbm.2012.11.020.

2. Read, C.P. Cervical remodeling during pregnancy and parturition: molecular characterization of the softening phase in mice / C.P. Read [et all.] // Reproduction. – 2007. – No. 134(2). – P. 327–340. – doi:10.1530/rep-07-0032.

3. Leppert, P.C. 1995 Anatomy and Physiology of Cervical Ripening / P.C. Leppert // Clinical Obstetrics and Gynecology. – 1995. – Vol. 38. – P. 267–279.

4. House, M. Relationships between mechanical properties and extracellular matrix constituents of the cervical stroma during pregnancy / M. House, D. Kaplan, S. Socrate // Semin. Perinatol. – 2009. – Vol. 33. – P. 300–307.

5. Drzewiecki, G. A dual mechanism of biomechanical change in rat cervix in gestation and postpartum: applied vascular mechanics / G. Drzewiecki [et all.] // Cardiovascular Engineering. – 2005. – Vol. 5. – P. 187–193.

6. Word, R.A. Dynamics of cervical remodeling during pregnancy and parturition: mechanisms and current concepts / R.A. Word [et all.] // Semin. Reprod. Med. – 2007. – Vol. 25 (1). – P. 69–79. – doi: 10.1055/s-2006-956777.

7. Junqueira, L.C. Morphologic and histochemical evidence for the occurrence of collagenolysis and for the role of neutrophilic polymorphonuclear leukocytes during cervical dilation / L.C. Junqueira [et all.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1980. – Vol. 138. – P. 273–281.

8. Iams, J.D. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network / J.D. Iams [et all.] // N. Engl. J. Med. – 1996. – Vol. 334. – P. 567–572.

9. Волков, В.Г. Новый ультразвуковой маркер для оценки шейки матки при прогнозировании преждевременных родов в I триместре беременности / В.Г. Волков, О.В. Чурсина // Пренатальная диагностика. – 2019. – Т. 18. – № 1. – С. 48–53.

10. Буланов, М.Н. Ультразвуковая диагностика заболеваний шейки матки : Руководство для врачей : с приложением DVD-ROM «Ультразвуковая диагностика заболеваний шейки матки» / М.Н. Буланов. – М.: Издательский дом Видар-М, 2017. – 304 с.

ULTRASOUND IN DIAGNOSIS OF CERVICAL REMODELING DURING PREGNANCY

Nebyshynets L.M.[1], Shoroch I.G.[1], Tomasheva V.V.[2]

[1]Institute for Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Educational Institution «Belarusian State Medical University»,

[2] State institution «Republican Scientific and Practical Centre «Mother and Child», Minsk, Republic of Belarus

A pilot study was conducted to identify changes in the ultrasound anatomy and hemodynamic parameters of the cervix, reflecting the processes of cervical remodeling that occur during pregnancy. It has been established that with increasing gestational age, statistically significant changes in the following parameters occur: a decrease in the length of the cervix, an increase in peak systolic blood flow velocity and a decrease in the resistance index in the arteries of the middle third of the cervical stroma.

Keywords: pregnancy, cervical remodeling, ultrasound, peak systolic blood flow velocity, resistance index.

Поступила 15.10.2023

УДК 616.711-007.55:618.2

СКОЛИОЗ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Небышинец Л.М., Кручинская А.Н.

Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет», г.Минск, Республика Беларусь

Резюме. В настоящей работе приводится тематический обзор публикаций, посвященных проблеме сколиотической деформации позвоночника у женщин и ее влиянию на течение беременности и родов. Учитывая значительную частоту возникновения акушерских и перинатальных осложнений при наличии сколиоза, сделан вывод о необходимости верификации диагноза сколиоза с уточнением его степени тяжести и локализации у беременных и целесообразности проведения дальнейших исследований для разработки критериев прогнозирования беременных со сколиозом осложнений гестации и родов.

Ключевые слова: беременность, роды, сколиоз.

Введение. В настоящее время проблема недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) привлекает внимание исследователей, так как возрастает степень и вариации ее клинических проявлений, а специфика течения беременности и родов у данной группы остается малоизученной [1]. Соединительнотканная патология нередко сопровождается различными отклонениями в физическом развитии. Системные нарушения синтеза коллагена в костной и хрящевой ткани приводят к возникновению различной патологии, в том числе деформации позвоночника. Патология позвоночника проявляется сколиозом, кифозом грудного отдела, лордозом поясничного отдела.

Наиболее распространенной формой сколиоза у подростков является идиопатический сколиоз, который встречается у 0,3–6 % детей в возрасте от 10 до 18 лет [2–4]. Идиопатический сколиоз встречается у девочек в 6–8 раз чаще, чем у мальчиков, и в 0,6 % случаев может наблюдаться в тяжелой форме [4, 5, 6, 7]. Начальные стадии развития заболевания часто остаются незамеченными, поскольку не доставляют пациентам явных неудобств. Обычно идиопатический сколиоз выявляется попутно в ходе медицинских осмотров по другим поводам в ходе плановых осмотров школьников или при плановой флюорографии [8].

Цель исследования: проанализировать существующие данные по проблеме сколиоза и его влиянию на течение беременности и родов.

Материалы. Публикации зарубежных и отечественных авторов с 2007 по 2023 годы.

Методы. Систематический анализ и обобщение литературных данных.

Идиопатический сколиоз (ИС) – это трехмерная деформация позвоночника неизвестной этиологии, характеризующаяся боковым отклонением во фронтальной плоскости (≥10° по Cobb), осевым вращением в горизонтальной плоскости (торсией) и аномальным сагиттальным профилем позвоночника [4]. Сколиоз в современном понимании – полиэтиологическое заболевание, характеризующееся определенными проявлениями и влиянием на организм в целом. Кроме очевидного влияния на функционирование сердечно-сосудистой, дыхательной и мочевыделительной систем воздействие на репродуктивную систему женщины неоспоримо. Однако к настоящему времени влияние идиопатического сколиоза на беременность и роды изучено недостаточно. Среди беременных женщин заболевания позвоночника диспластического и дегенеративно-дистрофического характера диагностируются в 63–68 % случаев. Этот вид патологии представлен врожденными аномалиями развития, остеохондрозом, спондилезом, спондилоартрозом, сколиотической болезнью позвоночника [8; 10; 22]. Во время беременности изменение биомеханизма даже здорового позвоночника проявляется ощущением усталости и болью в спине, а позвоночник женщин со сколиозом, в том числе после оперативного лечения, испытывает гораздо большие нагрузки [5].

Отклонение оси позвоночника вправо или влево приводит к ограничению активности одних групп мышц и к перенапряжению других, в результате чего формируется регионарный постуральный дисбаланс мышц. Среди его проявлений большое значение для клиники имеет контрактура в подвздошно-поясничных мышцах, которая приводит к возникновению боли, чаще в нижнебоковом отделе живота со стороны сколиотической дуги [10]. По данным E. Orvomaa (1997), болевой синдром в позвоночнике во время беременности беспокоит около 40 % женщин, страдающих

сколиозом. Появление и нарастание болевого синдрома отмечается по мере роста беременной матки и усугубления поясничного гиперлордоза. Растущая матка отклоняется от средней линии тела и повторяет форму оси пояснично-крестцового отдела позвоночника, располагаясь большей своей частью с выпуклой стороны дуги позвоночника. Такое положение беременной матки чревато тем, что нарушается кровоток прежде всего в маточных артериях. Искривление позвоночника и нарушения осанки сопряжено с дисбалансом мышц тазового дна или синдромом запирательного канала. Напряжение грудобрюшной диафрагмы и ригидность межреберных мышц могут вызывать жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта (изжога, одышка, тяжесть в эпигастрии), особенно на поздних сроках беременности [22].

Основными клиническими симптомами сколиотической деформации позвоночника у беременных являются болезненность позвоночника при пальпации в 95–100 % случаев, нарушение функции – в 90–95 %, боль – в 87–100 %, напряжение паравертебральной мускулатуры – в 82 % [5, 6, 10, 11]. Наличие идиопатического сколиоза связано с выраженным болевым синдромом в поясничном отделе позвоночника. Выраженность болевого синдрома в большей степени характерна в последнем триместре беременности и для пациенток с поясничным сколиозом, не прооперированных по поводу сколиоза, а также при сочетании данных факторов [11].

Среди всех форм сколиоза у беременных деформации I и II степени тяжести вызывают необходимость более ранней диагностики изменений для дальнейшей профилактики потенциальных перинатальных потерь. При деформациях высокой степени возможны изменения формы и расположения таза с нарушением кровоснабжения органов малого таза, неправильное положение плода, сдавление и формирование врожденных патологий плода. При сколиозе III и IV степени наблюдаются изменения позвоночника, сопровождающиеся изменением расположения и деформацией внутренних органов женщины, что может являться противопоказанием к беременности [12].

Для большинства заболеваний позвоночника, в том числе и для сколиоза, характерно рефлекторное патологическое влияние на висцеральную сферу. У беременных эти патологические вертебро-висцеральные симптомокомплексы чреваты формированием осложнений беременности и родов, что ведет к утяжелению перинатальной патологии [10].

У женщин, страдающих сколиозом, значительно чаще, чем у беременных без вертеброгенной патологии, отмечены осложнения беременности, самопроизвольные выкидыши, преждевременные роды, рождение недоношенных и мертворожденных детей, а также аномалии развития органов у новорожденных.

Женщины со сколиозом относятся также к группе высокого риска таких осложнений беременности и родов, как преэклампсия, плацентарная недостаточность, нарушения со стороны амниотической жидкости, преждевременное излитие околоплодных вод, слабость родовой деятельности, повышенный риск оперативного родоразрешения: в том числе, экстренного кесарева сечения [13, 14, 15, 16, 17].

Патологическое течение беременности отмечается появлением различных осложнений уже в первую половину беременности [13, 14]. У 54–88 % беременных со сколиозом наблюдается анемия, у 3,1–35 % – острые респираторные инфекции, у 23,6–36,6 % – уугрожающий выкидыш, у 19,2–27,3 % – угрожающие преждевременные роды и у 15,1–44,8 % – внутриутробная гипоксия плода. Слабость родовой деятельности осложняет течение родов в каждом десятом случае: в 60 %

отмечалась первичная слабость родовой деятельности и в 40 % – вторичная. Роды и родоразрешение, осложнившиеся стрессом плода, имели место у 4,3±2,9 % женщин со сколиозом. Родовой травматизм у женщин со сколиозом, родоразрешенных через естественные родовые пути, составил 73 % [13].

Оперативное родоразрешение у женщин со сколиозом проводится по показаниям из-за выраженности сколиоза, а также по акушерским показаниям, возникающим в процессе беременности или родов.

Наличие у беременной сколиотической деформации грудного отдела позвоночного столба II, III степени тяжести с дугой противоискривления в поясничном отделе или сколиоза грудопоясничной и поясничной локализации является фактором высокой степени риска нарушения маточно-плацентарного кровотока в III триместре гестации. Чаще снижение скорости кровотока отмечается в маточной артерии, находящейся с вогнутой стороны сколиотической дуги поясничного отдела позвоночника, в 2,5 раза чаще наблюдается асфиксия новорожденных [15, 19].

Имеются наблюдения о том, что значительное количество случаев угрозы прерывания беременности возникало чаще у женщин с I–II степенью выраженности сколиоза. Итогом чего явились преждевременные роды, различные аномалии родовой деятельности и, как следствие, недоношенность и патология новорожденных. В то же время женщин с III–IV степенями сколиоза чаще родоразрешают путем планового кесарева сечения, что снижает риск осложнений родов и улучшает перинатальные исходы [14].

Поражение центральной нервной системы (ЦНС) чаще было выявлено у детей, рожденных от матерей со сколиозом, в сравнении с новорожденными здоровых матерей [19]. Церебральные симптомы поражения нервной системы, симптомы поражения спинного мозга, симптомы сочетанного поражения головного и спинного мозга преобладали у детей, рожденных от женщин с I–II степенью сколиоза через естественные родовые пути [14, 19]. 36±5,6 % новорожденных от матерей со сколиозом имели особенности развития при рождении и осложнения раннего неонатального периода [13].

Таким образом, имеющиеся данные говорят о том, что женщины со сколиозом имеют осложненное течение беременности и родов, а состояние новорожденных от матерей со сколиозом характеризуется поражениями центральной нервной системы, особенностями развития при рождении и осложнениями раннего неонатального периода.

Заключение. В связи со всем вышесказанным, очевидно, что верификацию диагноза сколиоза у беременных с указанием его степени выраженности и локализации необходимо рассматривать как чрезвычайно актуальную проблему в связи с высокой вероятностью развития осложнений при беременности и в родах для матери и плода. Вместе с тем целесообразно проведение дальнейших исследований для разработки критериев прогнозирования гестационных и перинатальных осложнений у женщин со сколиозом, что позволит определять тактику ведения у них беременности и родов.

Литература

1. Козинова, О.В. Беременность и роды у больных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / О.В. Козинова [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. – №1. – С.66–69.

2. Строкова, Е.Л. Идиопатический сколиоз: общая характеристика и анализ этиологических теорий (обзор литературы) / Е.Л. Строкова [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. – 2021. – № 3 (6). – С. 193–208.

3. Tal Falick-Michaeli. Adolescent Idiopathic Scoliosis and Pregnancy: An Unsolved Paradigm / Tal Falick-Michaeli [et al.] // Global spine jornal. – 2015. – № 5 (3). – С. 179–184.

4. Горбач, А.П. Идиопатический сколиоз как мультифакторное заболевание: систематизированный обзор современной литературы / А.П. Горбач, О.М. Сергеенко, Е.Н. Щурова // Хирургия позвоночника. – 2022. – № 2 (19). – С. 19–32.

5. Дуров, М.Ф. Клиническая картина заболеваний позвоночника у беременных женщин, оперированных по поводу вертеброгенной патологии / М.Ф. Дуров, Е.Г. Скрябин // Хирургия позвоночника. – 2007. – № 1. – С. 64–67.

6. Сайфуллин, А.П. Идиопатический сколиоз и беременность: серия клинических наблюдений / А.П. Сайфуллин [и др.] // Медицинский альманах. – 2021. – № 2 (67). – С. 41–49.

7. Тесакова, М.Л. Сколиоз и беременность: актуальные проблемы / М.Л. Тесакова // 24health.by: [Электронный ресурс]. – URL: https://24health.by/skolioz-i-beremennost-aktualnye-problemy/ (дата обращения: 10.09.2023).

8. Giampietro, P.F. Summary of the first inaugural joint meeting of the International Consortium for scoliosis genetics and the International Consortium for vertebral anomalies and scoliosis, March 16–18, 2017. Dallas, Texas // Am J Med Genet A. – 2018; 176:253–256. – DOI: 10.1002/ ajmg.a.38550.

9. Кузнецов, С.Б. Генетические маркеры идиопатического и врожденного сколиозов и диагноз предрасположенности к заболеванию: обзор литературы / С.Б. Кузнецов [и др.] // Хирургия позвоночника. – 2016. – № 12 (1). – С. 27–35.

10. Скрябин, Е.Г. Аномалии пояснично-крестцового отдела позвоночника у беременных женщин: особенности клиники, диагностики, лечения / Е.Г. Скрябин // Травматология и ортопедия России. – 2007. – № 2 (44). – С. 38–42.

11. Снетков, А.А. Беременности и роды у пациенток с идиопатическим сколиозом / А.А. Снетков [и др.] // Хирургия позвоночника. – 2020. – № 2 (17). – С. 15–22.

12. Решетникова, Ю.С. Особенности течения сколиотической болезни позвоночника у беременных женщин / Ю.С. Решетникова, Е.Г. Скрябин // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – № 1 (17). – С. 38–43.

13. Небышинец, Л.М. Течение беременности и родов у женщин со сколиозом / Л.М. Небышинец, А.Н. Кручинская // Охрана материнства и детства. – 2023. – № 1 (41). – С. 57–63.

14. Князева, О.В. Антенатальные и интранатальные факторы беременных со сколиозом и деформацией таза / О.В. Князева // Международный научно-исследовательский журнал. – 2015. – №8 (39). – URL: https://research-journal.org/archive/8-39-2015-september/antenatalnye-i-intranatalnye-faktory-beremennyx-so-skoliozom-i-deformaciej-taza (дата обращения: 15.09.2023).

15. Скрябин, Е.Г. Фето-плацентарный кровоток у беременных, страдающих сколиозом / Е.Г. Скрябин, Н.В. Иванова, Н.С. Брынза // Казанский медицинский журнал. – 2003. – № 1 (84). – С. 48–50.

16. Кан, Н.Е. Акушерские осложнения недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Н.Е. Кан [и др.] // Журнал имени академика Б.В. Петровского. – 2015. – № 2. – С. 47–52.

17. Лукина, Т.С. Ведение беременных женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Т С. Лукина [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2015. – №4. – Публикация 2–5. – URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-4/5258.pdf (дата обращения: 30.11.2015). – DOI: 10.12737/16165.

18. Michoński, J. Monitoring of spine curvatures and posture during pregnancy using surface topography – case study and suggestion of method. / J. Michoński [et al.] // Scoliosis Spinal Disord. – 2016 Oct 17;11(Suppl 2):31. – doi: 10.1186/s13013-016-0099-2. PMID: 27785470; PMCID: PMC5073404.

19. Князева, О.В. Сравнительная характеристика неврологической патологии у детей, рожденных у матерей со сколиозом и деформацией таза / О.В. Князева, В.И. Марулина // Практическая медицина. – 2012. – № 2 (57). – С. 170–173.

20. Dewan M, Mummareddy N, Bonfield C. The influence of pregnancy on women with adolescent idiopathic scoliosis. Eur Spine J. – 2018 Feb;27(2):253–263. – doi: 10.1007/s00586-017-5203-7. Epub 2017 Jun 29. PMID: 28664223.

21. Lebel, D.E. Mode of delivery and other pregnancy outcomes of patients with documented scoliosis / David E. Lebel [et al.] // The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. – 2012. – № 25 (6). – С. 639–641.

22. Федоров, Д.В. Боли в спине у женщин: причины возникновения, особенности патогенеза, биомеханики / Д.В. Федоров, О.Ю. Киргизов // Acta biomedica scientifica. – 2009. – № 2 (4). – С. 60–64.

SCOLIOSIS AND PREGNANCY

Nebyshynets L.M., Kruchynskaya A.N.

Institute for Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Educational Institution «Belarusian State Medical University» Minsk, Republic of Belarus

This paper provides a thematic review of publications on the problem of scoliotic spinal deformity in women and its impact on the course of pregnancy and childbirth. Considering the significant frequency of obstetric and perinatal complications in the presence of scoliosis, it was concluded that it is necessary to verify the diagnosis of scoliosis with specifying its severity and location in pregnant women and the feasibility of conducting further studies to develop criteria for predicting pregnant women with scoliosis complications of gestation and childbirth.

Keywords: pregnancy, childbirth, scoliosis.

Поступила 15.10.2023

УДК618.3: [616.15-07:616.8-009.24-02-036.3]

ОСОБЕННОСТИ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ТЕЧЕНИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Недосейкина М.С.

УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь

Резюме. Целью данного исследования является изучение центральной гемодинамики у женщин с преэклампсией при наличии и отсутствии проявлений плацентарной недостаточности. При сочетании преэклампсии с плацентарными нарушениями отмечены более низкие значения объемных показателей (ударного объема, сердечного выброса) и сердечного индекса, что влияет на состояние плаценты и плода, делая пролонгирование беременности бессмысленным и опасным.

Ключевые слова: преэклампсия, плацентарная недостаточность, лечение, гемодинамика.

Введение. Преэклампсия (ПЭ) представляет собой синдром полиорганной недостаточности, развивающийся в ответ на неспособность материнского организма обеспечить потребности растущего плода и плаценты. ПЭ осложняет течение 5–10 % всех беременностей. В течение последних двух десятилетий отмечается неуклонный рост ПЭ во всем мире, оказывает значительное влияние на показатели материнской смертности и near-miss [1, 2, 3].

Лечение ПЭ – это всегда тяжелый выбор для врачей акушеров-гинекологов и анестезиологов-реаниматологов между риском развития материнских или неонатальных осложнений, связанных в большей степени с недоношенностью,

перинатальной гипоксией [4]. Часто решение о родоразрешении или пролонгировании беременности для антенатальной профилактики респираторного дистресс-синдрома плода принимается на основании достаточно субъективных критериев. Кроме того, в настоящий момент отсутствуют объективные критерии или шкалы оценки риска развития материнских и перинатальных осложнений.

Автором данного исследования выдвигается гипотеза о возможности определения «черты», когда необходимо родоразрешить пациентку как для минимизации влияния ПЭ на органы и системы органов матери, так и для предупреждения фатальных осложнений со стороны плода и новорожденного. Предположительно одним из таких критериев может стать центральная гемодинамика матери или отдельные ее параметры – исходные при госпитализации и их вариабельность в период наблюдения и лечения ПЭ. Исследованию системной гемодинамики посвящено большое количество работ, авторами которых подчеркивается гетерогенность ПЭ в отношении гемодинамических нарушений при сочетании ее с экстрагенитальными заболеваниями и метаболическими нарушениями [5, 6, 7, 8].

Цель: изучить параметры центральной гемодинамики у женщин с тяжелой ПЭ при наличии и отсутствии клинических проявлений плацентарной недостаточности (ПН).

Материалы и методы исследования. Проведено обсервационное исследование на базе родового отделения учреждения «Гомельская областная клиническая больница». Все решения относительно ведения и родоразрешения принимали дежурные врачи отделения. Исследователь привлекался в качестве консультанта. Все женщины, включенные в исследование, предоставили добровольное информированное согласие на использование результатов диагностических и лечебных мероприятий в научных целях.

На этапе формирования группы был выделен разграничивающий критерий – показание для родоразрешения. В первую подгруппу были включены 13 беременных с тяжелой ПЭ или умеренной ПЭ, перешедшей в тяжелую, у которых показанием для родоразрешения стала сама ПЭ и отсутствие эффекта от проводимого лечения. Во вторую подгруппу вошли 15 женщин с тяжелой ПЭ или умеренной ПЭ, перешедшей в тяжелую, с диагностированной на момент госпитализации по данным кардиотокографии и ультразвукового исследования ПН. По всем женщинам обеих подгрупп при сроке беременности менее 36 недель проведен врачебный консилиум с целью пролонгирования для проведения индукции созревания легких плода.

Ретроспективно проведено исследование медицинской документации (диспансерная карта беременной и родильницы). После поступления беременных в стационар выяснен анамнез жизни и заболевания, изучено течение беременности, проведена антропометрия (масса тела и рост, прибавка массы тела за беременность), осуществлялось наблюдение за гемодинамическими параметрами: систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД) и частота сердечных сокращений (ЧСС).

САД, ДАД и ЧСС, а также антрометрические показатели были использованы для математического расчета интергральных показателей центральной гемодинамики.

На основании величин САД и ДАД рассчитаны значения среднего артериального давления (срАД) и пульсового давление (ПД) по формулам 1 и 2.

$$\text{срАД} = \frac{2\text{ДАД} + \text{САД}}{3} \quad (1)$$

$$\text{ПД} = \text{САД} - \text{ДАД} \quad (2)$$

Рост и масса тела использованы для расчета площади поверхности тела (ППТ), необходимой для вычисления других гемодинамических показателей (формула 3).

$$\text{ППТ} = \sqrt[2]{\frac{\text{рост} \times \text{масса тела}}{3600}} \quad (3)$$

Объемные показатели работы сердца ударный объем (УО) и минутный объем сердца (МОС) рассчитаны по формуле 4 и 5.

$$\text{УО} = 113{,}3 - (0{,}58 \times \text{ПД}) - (0{,}29 \times \text{ДАД}) - 9{,}4 \times \frac{\text{рост}}{\text{масса тела}} \quad (4)$$

$$\text{МОС} = \text{ЧСС} \times \text{УО} \quad (5)$$

Рассчитаны сердечный индекс (СИ) и общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС) по формулам 6 и 7.

$$\text{СИ} = \text{МОС}/\text{ППТ} \quad (6)$$

$$\text{ОПСС} = \frac{\text{срАД}}{\text{МОС}} \times 1332 \times 60 \quad (7)$$

У всех беременных проводился постоянный мониторинг показателей гемодинамики. Для анализа использованы значения следующих ключевых этапов: поступление пациентки в стационар (0), через два часа после начатого лечения (1), а также непосредственно перед родоразрешением (2). Все пациентки, за исключением одной женщины, родоразрешены путем операции кесарево сечение. Для роженицы, родоразрешенной через естественные родовые пути, на этапе 2 использованы показатели, измеренные в отделении реанимации перед ее переводом в родовое отделение.

Всем женщинам проведено общее клиническое обследование, специальный акушерский осмотр, выполнен полный перечень лабораторных и инструментальных исследований согласно клиническому протоколу Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью пакета программ MedCalc 10.2.0.0 («MariaKerke», Бельгия).

Проверку нормальности распределения количественных признаков проводили с использованием критерия Шапиро-Уилка. Для описания признаков, подчиняющихся закону нормального распределения, использовали среднее значение признака (M), среднее квадратичное отклонение (SD). 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).

Статистическую значимость различий при нормальном распределении вычисляли с помощью коэффициента Стьюдента (t). Парное межгрупповое сравнение признаков, распределение которых отличалось от нормального, рассчитывали по критерию Манна-Уитни (U). Для сравнения двух зависимых групп использовался критерий Вилкоксона (T).

Для выявления корреляций количественных признаков, распределение которых не соответствовало нормальному закону, использовали коэффициент Спирмена (r_S).

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).

Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования. Беременные обеих подгрупп были сопоставимы по возрасту, паритету беременности и родов. В основном это были повторнобеременные (84 %; N=28) и повторнородящие (74 %; N=28) женщины.

Обе подгруппы были сопоставимы по доле беременных со сроком менее 37 недель: 62 % (8 из 13) в первой подгруппе и 73 % (11 из 15) в подгруппе с ПН (p=0,8).

При поступлении в стационар после расчета гемодинамических показателей установлено, что все пациентки имели гипокинетический тип гемодинамики. Не выявлено значимых различий между пациентками с тяжелой ПЭ и умеренной ПЭ.

Расчетные показатели при поступлении коррелировали с результатами эхокардиографии, выполненной в течение первого часа при поступлении. УО, измеренный при помощи ультразвукового исследования, у пациенток с ПЭ и ПН был значимо ниже и составил 74 (62; 78) мл против 91 (80; 92) мл у беременных с ПЭ без ПН (U=67, p=0,03). Полученные результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Измеренные и рассчитанные гемодинамические показатели у беременных в исследуемых подгруппах при поступлении в стационар (этап 0), Me (25; 75)

Показатель, единица измерения	ПЭ (N=13)	ПЭ и ПН (N=15)	Уровень статистической значимости
$ЧСС_0$, уд/мин	83 (70; 91)	82 (70; 100)	p=0,7
$САД_0$, мм рт. ст.	153 (143; 160)	175 (160; 200)*	U=58, p=0,005
$ДАД_0$, мм рт. ст.	95 (85; 100)	105 (100; 110)*	U=63, p=0,02
$срАД_0$, мм рт. ст.	110 (107; 120)	127 (120; 140)*	U=61, p=0,01
$ПД_0$, мм рт. ст.	60 (52; 62)	72 (60; 90)	p=0,07
$УО_0$, мл	36 (32; 38)	21 (11; 32)*	U=125, p=0,002
$МОС_0$, мл	2803 (2516; 3207)	1829 (1087; 2290)*	U=127, p=0,001
$ОПСС_0$, дин×см$^{-5}$×с$^{-1}$	3070 (2918; 3845)	2646 (4187; 11755)*	U=53, p=0,001
$СИ_0$, л/мин/м^2	1254 (1204; 1584)	995 (454; 1125)*	U=124, p=0,003

Примечание – * статистически значимое различие по сравнению с группой ПЭ без ПН

У беременных с ПЭ при наличии клинических проявлений ПН расчетные показатели свидетельствуют о выраженном кризисе в системе кровообращения: значимо

более низкие значения объемных параметров (УО, МОС) и СИ, более высокие значения ОПСС и ПД по сравнению с женщинами с ПЭ без проявлений ПН. Более высокий уровень ПД отражает сниженную перфузию органов и тканей, в том числе плацентарного комплекса.

Различий по ЧСС при поступлении между подгруппами не выявлено, тем не менее у пациенток с низкими значениями УО отмечена компенсаторная тахикардия (r_S=-0,6; p=0,004).

Все пациентки были госпитализированы в отделение реанимации родового отделения больницы, начато лечение согласно клиническому протоколу. При анализе схем медикаментозного лечения установлено, что антигипертензивные лекарственные средства в качестве монотерапии, в основном использован метилдопа, применены только у 6 (46 %; 19–75) пациенток с изолированной ПЭ, среди беременных с ПЭ и ПН случаев использования антигипертензивных лекарственных средств в качестве монотерапии не выявлено (ТКФ, p=0,01): в среднем 3,3±0,7 лекарственных средства во второй подгруппе против 1,9±0,9 у женщин с ПЭ без проявлений ПН (t=-3,8; p=0,001). В большинстве случаев комплексное лечение включало использование блокаторов медленных кальциевых каналов и кардиоселективный β2-адреноблокатор, действие которого было направлено на уменьшение компенсаторной тахисистолии.

На фоне проводимого лечения через два часа были выполнены повторные измерения параметров и расчет интегральных величин гемодинамики. Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Измеренные и рассчитанные гемодинамические показатели у беременных в исследуемых подгруппах через 2 часа от поступления на фоне проводимого лечения (этап 1), Me (25; 75)

Показатель, единица измерения	ПЭ (N=13)	ПЭ и ПН (N=15)	Уровень статистической значимости
$ЧСС_1$, уд/мин	81 (71; 86)	93 (82; 100)	p=0,08
$САД_1$, мм рт. ст.	145 (140; 148)	160 (152; 162)*	U=45, p=0,003
$ДАД_1$, мм рт. ст.	82 (80; 95)	91 (85; 95)	p=0,4
$срАД_1$, мм рт. ст.	102 (100; 113)	113 (107; 117)	p=0,1
$ПД_1$, мм рт. ст.	57 (52; 63)	66 (55; 71)	p=0,1
$УО_1$, мл	38 (33; 42)	28 (26; 36)	p=0,06
$МОС_1$, мл	2821 (2346; 3434)	2728 (2490; 3095)	p=0,8
$ОПСС_1$, дин×см$^{-5}$×с$^{-1}$	3037 (2641; 3410)	3244 (2942; 3489)	p=0,6
$СИ_1$, л/мин/м^2	1357 (1167; 1769)	1419 (1391; 1528)	p=0,8

Примечание – * статистически значимое различие по сравнению с группой ПЭ без ПН

При сравнении показателей при поступлении и через 2 часа после госпитализации на фоне проводимого лечения в обеих подгруппах отмечено значимые изменения в цифрах ДАД и срАД в сторону снижения у пациенток с ПЭ ($Т_{ДАД0-ДАД1}$=2,5; p=0,01 и $Т_{срАД0-срАД1}$=2,4; p=0,02) и у беременных с ПЭ и ПН ($Т_{ДАД0-ДАД1}$=2,5; p=0,006 и $Т_{срАД0-срАД1}$=5; p=0,02).

Также через 2 часа у женщин второй подгруппы сохранялась тахикардия с тенденцией к увеличению (p=0,06), что на фоне сохраняющихся низких значений УО, вероятно, привело к выраженным нарушениям в маточно-плацентарном кровотоке. В течение первых 12 часов из второй подгруппы были родоразрешены путем операции кесарево сечение 3 пациентки на фоне относительно «стабильных» гемодинамических показателей по поводу страданий плода (патологические ритмы на кардиотокографии).

Учитывая достаточно большой процент недоношенной беременности в обеих подгруппах, согласно решению консилиума, беременности до 34 недель пролонгировали для проведения антенатальной профилактики респираторного дистресс-синдрома плода. Наибольшая длительность промежутка от момента поступления до родоразрешения отмечена в подгруппе женщин с ПЭ и ПН – 144 (17–815) часа по сравнению с 18 (10–112) часами у пациенток с ПЭ без проявлений ПН (U=35; p=0,04).

Этап непосредственно перед родоразрешением был определен как третья ключевая точка измерения и расчета показателей гемодинамики (таблица 3).

Таблица 3 – Измеренные и рассчитанные гемодинамические показатели у беременных в исследуемых подгруппах перед родоразрешением (этап 2), Me (25; 75)

Показатель, единица измерения	ПЭ (N=13)	ПЭ и ПН (N=15)	Уровень статистической значимости
$ЧСС_2$, уд/мин	90 (83; 101)	93 (89; 108)	p=0,8
$САД_2$, мм рт. ст.	155 (150; 165)	150 (147; 160)	p=0,5
$ДАД_2$, мм рт. ст.	95 (90; 100)	98 (90; 110)	p=0,6
$срАД_2$, мм рт. ст.	115 (110; 123)	117 (113; 119)	p=0,8
$ПД_2$, мм рт. ст.	58 (50; 60)	70 (55; 81)	p=0,08
$УО_2$, мл	34 (30; 36)	27 (22; 33)*	U=67, p=0,04
$МОС_2$, мл	2552 (1801; 3168)	2953 (2726; 3602)	p=0,2
$ОПСС_2$, дин×см$^{-5}$×с$^{-1}$	3653 (3014; 4682)	3201 (2774; 3421)	p=0,1
$СИ_2$, л/мин/м^2	1128 (1001; 1658)	1020 (954; 1215)	p=0,1

Примечание – * статистически значимое различие по сравнению с группой ПЭ без ПН

При сравнении гемодинамических параметров на ключевых временных этапах исследования установлено, что у пациенток с ПЭ и ПН перед родоразрешением отсутствует стабилизация системной гемодинамики, чьи нарушения влияют на течение анестезии, операции, в условиях кровопотери еще более усугубляют состояние органов и тканей женщины.

Для графического изображения динамики показателей центральной гемодинамики выбран СИ в качестве интегрального критерия, отражающего работу сердца в сложных условиях парадоксальной гиповолемии у беременных с ПЭ (рисунок 1). Исходные показатели СИ у пациенток второй подгруппы были ниже по сравнению с показателями первой подгруппы, за период пролонгирования беременности на фоне проводимого лечения не выявлено статистически значимых изменений при прогрессирующем уменьшении УО. Сходные изменения СИ отмечены

и в первой подгруппе при ПЭ без проявлений ПН, однако медиана и интерквартильный размах значений СИ были выше, чем при наличии проявлений ПН.

а) **б)**

Рисунок 1 – Значения СИ при поступлении, через 2 часа на фоне проводимого лечения и перед родоразрешением у беременных с ПЭ (а) и ПЭ с клиническими проявлениями ПН (б)

За исключением трех случаев, все операции (12; 80 %; 52–96) во второй подгруппе при длительном пролонгировании беременности были выполнены в ночное и дежурное время, когда состояние женщины и плода резко ухудшилось, в то время как большинство операций (77 %) первой подгруппы выполнены в дневное время рабочих дней недели и только в 3 (23 %; 5–54) случаях – в дежурное время (χ^2=6,9; p=0,01).

Дети, рожденные пациентками второй подгруппы с ПЭ и ПН, имели более низкие оценки по шкале Апгар на 1 и 5 минутах – 5,6±0,8 баллов против 6,8±1,1 баллов (t=-2,6; p=0,02) и 6,7±0,8 баллов по сравнению с 7,5±0,5 баллов в группе с изолированной ПЭ (t=-2,4; p=0,03) соответственно. Во второй подгруппе 3 женщины родоразрешены в течение первых 12 часов после госпитализации по состоянию плода (патологический ритм кардиотокографии), дети данных пациенток при рождении имели оценку по шкале Апгар выше, чем среднее арифметическое в их группе как на первой, так и на пятой минуте.

Уровень лактата в пуповинной крови был значимо выше у новорожденных из второй подгруппы 3,7 (3,2; 5,4) моль/л по сравнению с 1,5 (1,3; 1,9) моль/л у детей, рожденных от матерей с ПЭ без проявлений ПН (U=39; p=0,0003).

Заключение. Более выраженные гемодинамические нарушения выявлены у женщин с ПЭ при наличии клинических проявлений ПН: более высокие цифры САД, ДАД и ОПСС при поступлении, низкие значения УО и МОС, а также СИ. На фоне лечения в течение первых двух часов отмечалась некоторая слабоположительная динамика в состоянии центральной гемодинамики с ухудшением показателей к моменту родоразрешения. Значение УО при сочетании ПЭ и ПН оставался значимо более низким вплоть до момента родоразрешения, при этом компенсация других показателей (МОС, СИ) достигалась за счет увеличения ЧСС.

Женщины с ПЭ и ПН родоразрешены на фоне нестабильных показателей гемодинамики. Пролонгирование беременности в этой группе пациенток усугубляет внутриутробное страдание плода, способствует рождению детей в состоянии асфиксии и выраженного метаболического ацидоза.

Таким образом, ПЭ с клиническими проявлениями ПН следует рассматривать как наиболее неблагоприятный вариант течения, приводящий к более выраженным нарушениям системной гемодинамики.

Литература

1. Siddiqui, M.M. Pre-eclampsia through the eyes of the obstetrician and anesthesiologist / M.M. Siddiqui, J.M. Banayan, J.E. Hofer // International Journal of Obstetric Anesthesia. – 2019. – Vol. 40. – P. 140–148.
2. Gardosi, J. Classification of stillbirth by relevant condition at death (ReCoDe): population based cohort study / J. Gardosi [et al.] // BMJ. – 2005. – Vol. 331. – P. 1113–1117.
3. Khan, K.S. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review / K.S. Khan [et al.] // Lancet. – 2006. – Vol. 367. – P. 1066–1074.
4. Magee, L.A. 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. Mabie, W.C. The central hemodynamics of severe preeclampsia / W.C. Mabie, T.E. Ratts, B.M. Sibai // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1989. – Vol. 161. – P. 1443–1448.
6. Masini, G. Preeclampsia has 2 phenotypes which require different treatment strategies / Giulia Masini [et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2022. – 34774281.
7. Hastie, R. Predictive value of the signs and symptoms preceding eclampsia: a systematic review / R. Hastie [et al.] // Obstet. Gynecol. – 2019. – Vol. 134. – P. 677–684.
8. Ф.К. Ахмедов Сердечная и почечная гемодинамика у беременных с преэклампсией на фоне ожирения / Ф.К. Ахмедов [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2013. – №11 (часть 2). – С. 18–20.

THE FEATURES OF HEMODYNAMIC FOR DIFFERENT TYPES OF PREECLAMPSIA

Nedoseikina M.S.

Gomel State Medical University,
Gomel, Republic of Belarus

This study examined the central hemodynamic in preeclamptic women with and without insufficiency of placenta. The combination preeclampsia and placental insufficiency is associated with lower volumetric heart's indices. It all affects the condition of fetus and placenta and makes prolongation of pregnancy pointless and dangerous.

Keywords: preeclampsia, insufficiency of placenta, treatment, hemodynamic.

Поступила 24.09.2023

УДК 618.3-099:618.33-007.21

ЭНДОГЕННАЯ ИНТОКСИКАЦИЯ У БЕРЕМЕННЫХ С ЗАДЕРЖКОЙ РОСТА ПЛОДА

Огризко И.Н., Семенов Д.М.

Витебский государственный медицинский университет, г.Витебск, Республика Беларусь

Резюме. В статье приведено исследование лейкоцитарного индекса интоксикации у беременных женщин на сроке беременности 30–38 недель. Проведен анализ степени интоксикации организма у пациенток с задержкой роста плода. Намечены пути использования полученных результатов для прогнозирования течения, исходов беременности, оптимизации лечения и контроля эффективности проводимой терапии.

Ключевые слова: лейкоцитарный индекс интоксикации, задержка роста плода.

Введение. Изучение причин формирования и особенностей клинического течения задержки роста плода (ЗПР) остается актуальной проблемой. Задержка роста плода полиэтиологична. На нормальный рост в антенатальном периоде жизни плода влияют множество эндокринных и неэндокринных факторов: плацента, гормон роста плода и матери, инсулиноподобные факторы роста плода и матери, экспрессия генов, ответственных за онтогенез в фетальном периоде, плацентарный гормон роста, эпидермальный фактор роста, фактор роста фибробластов, материнские факторы – рост родителей, соматические заболевания матери, генетический анамнез родителей, вредные привычки, инфекционные заболевания, качество питания матери [1].

Особенность течения беременности у женщин с задержкой роста плода состоит в скрытом характере протекания процессов интоксикации и воспаления. В этой связи представляет особый интерес использование метода определения лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ).

Лейкоцитарный индекс интоксикации представляет собой показатель степени интоксикации и остроты воспаления. ЛИИ в определенной степени оценивает адаптационный потенциал всей системы [2, 10]. ЛИИ имеет важное значение в диагностике тяжести воспалительного процесса, а также может быть критерием эффективности проводимой терапии [3, 8, 10]. Существует несколько формул расчёта ЛИИ, такие как формулы: Я.Я. Кальф-Калифа [4], Ф.Я. Фищенко [5], В.К. Островского с соавт. [6]. Авторы указывают, что у здоровых лиц ЛИИ по Я.Я. Кальф-Калифу равен в среднем 0,7, а при использовании предложенной ими формулы – 1,6. Однако обе формулы, по мнению многих авторов, имеют существенный недостаток: в них не учитывается общее число лейкоцитов.

Согласно литературным данным [7, 8], чтобы показатель ЛИИ более объективно отражал степень интоксикации организма, необходимо учитывать в обеих формулах общее число лейкоцитов путем умножения полученного результата на коэффициент (*К*) (формула 1).

$$К = \frac{пц + мц + ю + п + с}{лимф + мон + э + б} \times К, \qquad (1)$$

где пц. – плазмоциты, мц. – моноциты, ю. – юные, п – палочкоядерные, с. – сегментноядерные, лимф. – лимфоциты, мон. – моноциты, э. – эозинофилы, с. – сегментоядерные, к – десятая часть первых двух цифр общего числа лейкоцитов в 1 л.

Цель работы: изучение показателей лейкоцитарных индексов интоксикации у беременных с задержкой роста плода с возможностью использования полученных результатов для прогнозирования течения, исходов беременности, оптимизации лечения и контроля эффективности проводимой терапии.

Материалы и методы исследования. Исследования проводились на базе УЗ «Витебский городской клинический родильный дом № 2». Обследовано 38 беременных женщин в сроках беременности 30–38 недель (группа наблюдения 19 беременных с диагностированной задержкой роста плода (1–2 ст.) и 19 беременных контрольной группы без ЗРП. Диагноз ЗРП выставлялся на основании клинико-анамнестических данных и УЗИ плода (замедление показателей прироста предполагаемой массы тела плода и/или окружности живота <10-го процентиля в сочетании с патологическим кровотоком по данным УЗ-доплерографии либо значения предполагаемой массы плода и/или окружности живота <3-го процентиля).

Обследованные беременные женщины группы контроля и группы наблюдения были сопоставимы по возрасту, социальному статусу, паритету родов и на момент исследования не имели признаков инфекционного заболевания.

ЛИИ был рассчитан на основе изменения лейкоцитарной формулы, исследованию подвергался анализ крови и лейкоцитарная формула при поступлении беременной в стационар. ЛИИ определяли по формулам В.К. Островского и соавторов, а также с учетом общего числа лейкоцитов (ЛИИ ^{x} коэффициент) (формула 1).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 10.0, Microsoft Excel 2007. Для обработки статистических данных использовались методы непараметрической статистики. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимали равным 0,05.

Оценка нормальности распределения признаков проводилась с использованием критерия Шапиро-Уилка. Оценка нормальности распределения количественных признаков показала, что распределение показателей отличалось от нормального ($p<0,05$). В связи с этим сравнительный анализ между группами проводился с использованием методов непараметрической статистики. В качестве центральной тенденции, все количественные показатели представлены в виде медианы (Me), в качестве квартильной оценки – нижний (LQ) (0,25) и верхний квартили (UQ) (0,75).

Для оценки значимости различий при попарном сравнении независимых выборок применялся критерий Манна-Уитни. ROC-анализ использовался для определения пороговых значений показателей, для оценки качества модели, для значений площади под кривой (AUC) использована шкала: 0,9–1 – отличное, 0,8–0,9 – очень хорошее, 0,6–0,7– среднее, 0,5–0,6 – неудовлетворительное.

Результаты исследования и их обсуждение. Анализ показателей крови и лейкоцитарной формулы беременных показал, что медиана уровня лейкоцитов у пациенток с ЗРП равен 8,6 ^{x} 10^9/л (7,6 ^{x} 10^9/л; 9,6 ^{x} 10^9/л), а у пациенток с физиологически протекающей беременностью 8,5 ^{x} 10^9/л (6,8 ^{x} 10^9/л; 9,6 ^{x} 10^9/л). Статистически значимых различий по уровню лейкоцитов установлено не было ($p=0,815$). Полученные данные подтверждают относительно невысокий уровень лейкоцитов в обеих группах пациентов.

Проведен анализ лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) в группах исследования без учета количества лейкоцитов. В группе пациенток с ЗРП медиана ЛИИ составило 2,45 (1,94; 2,7), медиана ЛИИ у пациенток с физиологически протекающей беременностью – 2,33 (1,77; 2,57) (p =0,175) (Рисунок 1). В связи с более высоким уровнем ЛИИ у беременных пациенток с ЗРП с нормальным показателем абсолютного количества лейкоцитов по сравнению с группой пациенток с физиологической беременностью дополнительно проведен анализ ЛИИ с учетом количества лейкоцитов.

Рисунок 1 – Лейкоцитарный индекс интоксикации у пациенток с ЗРП и в группе контроля

При анализе степени интоксикации организма с учетом общего числа лейкоцитов (ЛИИ ^{x} коэффициент) установлено, что среди пациенток с ЗРП медиана ЛИИ статистически значимо выше 2,21 (1,63; 2,73) по сравнению с группой контроля 1,67 (1,45; 1,95) (p=0,024) (Рисунок 2), что определяет значимость эндогенной интоксикации, как показателя определенной иммуносупрессии и может быть использован в качестве прогностического критерия течения беременности, развития ЗРП и исхода родов.

Рисунок 2 – Лейкоцитарный индекс интоксикации с учетом общего числа лейкоцитов (ЛИИ ^{x} коэффициент) у пациенток с ЗРП и в группе контроля

С целью определения диагностической ценности исследования степени интоксикации организма с учетом общего числа лейкоцитов (ЛИИ ^{x} коэффициент) с возможностью использования полученных результатов для прогнозирования течения, исходов беременности, оптимизации лечения и контроля эффективности этиотропной терапии был выполнен ROC-анализ (Рисунок 3).

Рисунок 3 – ROC-кривая исследования степени интоксикации организма с учетом общего числа лейкоцитов (ЛИИ ^{x} коэффициент)

ROC-анализ позволил установить уровень (степень интоксикации организма) диагностического разделения пациенток с физиологически протекающей беременностью и пациенток с ЗРП (Рисунок 4). В результате анализа (p=0,012) установлено, что таким уровнем является значение ЛИИ ^{x} коэффициент равное 2,08, чувствительность и специфичность при этом составляют 57,89 % и 89,47 % соответственно. При этом значение ЛИИ ^{x} коэффициент равное 2,23 обладает 100 %

специфичностью, что позволяет при данном значении и выше говорить о связи уровня эндогенной интоксикации организма и ЗРП. Динамическое определение лейкоцитарного индекса интоксикации, снижение данного показателя, в совокупности с проведением ультразвукового исследования плода позволяет оценить эффективность проводимой терапии у пациенток с ЗРП.

Sample size	19

Disease prevalence (%)	unknown

Area under the ROC curve (AUC)	0,712
Standard Error	0,0843
95% Confidence Interval	0,542 to 0,847
z statistic	2,514
Significance level P (Area=0.5)	0,0120

Criterion values and coordinates of the ROC curve [Hide]

Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	-LR
>=0,7254	100,00	82,2 - 100,0	0,00	0,0 - 17,8	1,00	
>0,7254	94,74	73,9 - 99,1	0,00	0,0 - 17,8	0,95	
>1,0922	94,74	73,9 - 99,1	5,26	0,9 - 26,1	1,00	1,00
>1,115	89,47	66,8 - 98,4	5,26	0,9 - 26,1	0,94	2,00
>1,2192	89,47	66,8 - 98,4	15,79	3,6 - 39,6	1,06	0,67
>1,395	78,95	54,4 - 93,8	15,79	3,6 - 39,6	0,94	1,33
>1,5925	78,95	54,4 - 93,8	47,37	24,5 - 71,1	1,50	0,44
>1,631	73,68	48,8 - 90,8	47,37	24,5 - 71,1	1,40	0,56
>1,6684	73,68	48,8 - 90,8	52,63	28,9 - 75,5	1,56	0,50
>1,7219	68,42	43,5 - 87,3	52,63	28,9 - 75,5	1,44	0,60
>1,7278	68,42	43,5 - 87,3	57,89	33,5 - 79,7	1,63	0,55
>1,728	63,16	38,4 - 83,6	57,89	33,5 - 79,7	1,50	0,64
>2,025	63,16	38,4 - 83,6	84,21	60,4 - 96,4	4,00	0,44
>2,0817	57,89	33,5 - 79,7	84,21	60,4 - 96,4	3,67	0,50
>2,0825 *	57,89	33,5 - 79,7	89,47	66,8 - 98,4	5,50	0,47
>2,205	47,37	24,5 - 71,1	89,47	66,8 - 98,4	4,50	0,59
>2,2135	47,37	24,5 - 71,1	94,74	73,9 - 99,1	9,00	0,56
>2,2295	42,11	20,3 - 66,5	94,74	73,9 - 99,1	8,00	0,61
>2,2359	42,11	20,3 - 66,5	100,00	82,2 - 100,0		0,58
>6,1803	0,00	0,0 - 17,8	100,00	82,2 - 100,0		1,00

Рисунок 4 – Результат ROC-анализа степени интоксикации организма с учетом общего числа лейкоцитов (ЛИИ ^{x} коэффициент) у пациенток с ЗРП и в группе контроля

Обращает на себя внимание, что площадь под кривой ROC-анализа значение ЛИИ ^{x} коэффициент равна 0,712, что позволяет расценивать определение степени интоксикации организма достоверным методом оценки течения беременности.

Заключение

1. Установлен значимо более высокий уровень ЛИИ x коэффициент у пациенток с ЗРП, медиана в данной группе составила 2,21 (1,63; 2,73) по сравнению с пациентками с физиологически протекающей беременностью – 1,67 (1,45; 1,95) (p =0,024).

2. Статистически значимо высокий уровень ЛИИ ^{x} коэффициент у беременных с ЗРП по сравнению с пациентками с физиологически протекающей беременностью свидетельствует о значимости эндогенной интоксикации у данных пациенток и может

быть использован для прогнозирования течения и исхода беременности, оценке эффективности проводимой терапии.

3. Учитывая информативность, простоту и дешевизну исследования уровня ЛИИ, использование расчета ЛИИ в амбулаторных и стационарных условиях является привлекательным в качестве метода скрининга возможного развития ЗРП и повышения эффективности профилактических мероприятий.

Литература

1. Железова, М.Е. Задержка роста плода: современные подходы к диагностике и ведению беременности / М.Е. Железова, Т.П. Зефирова, С.С. Канюков // Практическая медицина. – 2019. – Т. 17. – № 4. – С. 8–14.

2. Скрябина, В.В. Еще один взгляд на диагностические возможности лейкоцитарного индекса интоксикации / В.В. Скрябина // Московское научное обозрение. – 2012. – №6 – С. 48–50.

3. Кравец, Т.П. Информативность лейкоцитарного индекса интоксикации в определении степени тяжести рецидивирующего афтозного стоматита / Т.П. Кравец, Т.И. Триханова, Л.Д. Королева // Международная конференция «Наука и образование-2008». – Т 12, разд. Клиническая медицина. – София, 2008. – С. 21– 24.

4. Кальф-Калиф, Я.Я. О ЛИИ и его практическое значение / Я.Я. Кальф-Калиф // Врачебное дело. – 1941. – С.31–33.

5. Фищенко, А.Я. Эндогенная интоксикация / А.Я. Фищенко // Клиническая хирургия. – 1989. – Киев., Здоровье. – С.68–69

6. Островский, В.К. Лейкоцитарный индекс интоксикации при острых гнойных и воспалительных заболеваниях легких / В.К. Островский, Ю.М. Свитич, В.Р. Вебер // Вестн. хирургии им. И.И. Грекова. – 1983. – Т.131. – №11. – С. 21–24.

7. Хощенко, Ю.А. Клиническое значение лейкоцитарного индекса интоксикации при пиелонефрите / Ю.А. Хощенко, А.Г. Удовиченко, Ю.Н. Дымочка, В.В. Россихин // Клин. мед. – 2007.

8. Зарипова, Т.Н. Лейкоцитарные индексы у больных бронхиальной астмой: информативная значимость использования / Т.Н. Зарипова, И.И. Антипова, Е.В. Тицкая // Терапевтический архив. – 2021. – 93 (3). – С. 273–278.

9. Шано, В.П. Синдром эндогенной интоксикации / В.П. Шано, Е.А. Кучер // Интенсивная терапия. – 2011. – № 1.– С. 35–41.

10. Прокофьева, Т.В. Информативность лейкоцитарного индекса интоксикации у больных инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких в зависимости от сроков поступления в стационар. / Т.В. Прокофьева, О.С. Полунина, Е.А. Полунина, И.В. Севостьянова, Н.Ю. Перова, И.С. Белякова // Астраханский медицинский журнал. – 2020. – № 15(4). – С.73–81.

ENDOGENOUS INTOXICATION IN PREGNANT WOMEN WITH FETAL GROWTH RETARDATION

Ogrizko I.N., Semenov D.M.

Vitebsk state medical university,
Vitebsk, Republic of Belarus

The article presents a study of the leukocyte index of intoxication in pregnant women at 30–38 weeks of gestation. The analysis of the degree of intoxication of the organism in patients with fetal growth retardation was carried out. The ways of using the obtained results for predicting the course and outcomes of pregnancy, optimizing treatment and monitoring the effectiveness of the therapy are outlined.

Keywords: leukocyte index of intoxication, fetal growth retardation.

Поступила 11.09.2023

УДК 618.14-006.5-055.2-07

АНАЛИЗ КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИХ И ОБЪЕКТИВНЫХ ДАННЫХ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ЭНДОМЕТРОЗОМ

Павловская М.А.[1], Кухарчик Ю.В. [1], Гутикова Л.В.[1], Колесникова Т.А.[2], Костяхин А.Е.[3]

[1] УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
[2] УЗ «Гродненский областной клинический перинатальный центр»,
[3] УЗ «Городская клиническая больница №4 г.Гродно»,
г.Гродно, Республика Беларусь

Резюме. В ходе проведенного анализа установлено, что практически у всех пациенток имеет место наличие одного экстрагенитального заболевания, что свидетельствует о невысоком индексе здоровья исследуемых женщин. Анализ данных показал, что у обследованных женщин были роды в анамнезе. Среди жалоб самыми распространенными в 1 группе были диспареуния, а во второй группе боль во время менструации, постоянные боли в низу живота ($p<0,05$). Длительность заболевания у пациенток, участвующих в исследовании находилась в пределах 5 лет. Бесплодными оказались 16–24 % всех обследованных женщин. Следовательно, полученные данные обосновывают необходимость разработки комплексной программы наблюдения и тактики ведения женщин репродуктивного возраста с эндометриозом.

Ключевые слова: эндометриоз, клиническая характеристика, женщины репродуктивного возраста.

Введение. Генитальный эндометриоз во всем мире остается широко распространенным заболеванием, частота которого в последние десятиления неуклонно возрастает и, по данным разных исследователей, варьирует от 12 до 50 % у женщин репродуктивного возраста. В структуре гинекологических заболеваний эндометриоз занимает третье место после воспалительных заболеваний женской половой сферы и миомы матки и является одной из причин, вызывающих бесплодие, болевой синдром и нарушения менструального цикла [1, 2, 5, 8].

Проблема генитального эндометриоза имеет не только медицинское, но и социальное значение в связи с омоложением контингета пациентов, страдающих этой патологией, а также высокой частотой рецидивирования, что неизбежно приводит к увеличению числа повторных хирургических вмешательств и снижению овариального резерва, а при реализации фертильного потенциала у таких женщин отмечается высокий процент репродуктивных потерь, что диктует необходимость разработки новых подходов для определения тактики ведения пациентов этой группы с целью оптимизации возможности зачатия, последующего вынашивания беременности и рождения здорового ребенка [3, 4, 6, 7].

Цель работы: провести анализ особенностей клинического профиля женщин репродуктивного возраста с эндометриозом.

Материалы и методы. Нами обследовано 441 пациентка репродуктивного возраста: 287 – с эндометриозом яичников (1 группа), 124 – с аденомиозом (2 группа), 30 – относительно здоровых женщин репродуктивного возраста с регулярным овуляторным менструальным циклом, не имевших гинекологических заболеваний

в анамнезе, которые составили контрольную группу. Пациентки были госпитализированы в гинекологическое отделение учреждений здравоохранения «Городская клиническая больница №4 г.Гродно» и «Гродненский областной клинический перинатальный центр» в плановом (1 группа) и экстренном (2 группа) порядке в учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница №4 г.Гродно» в период с 2015 по 2022 годы.

На каждую обследуемую заполнялась «Индивидуальная карта», вносились данные каждой женщины в базу данных. Согласие на участие в исследовании было получено у всех исследуемых.

Материал исследования обработан на персональном компьютере с использованием стандартных компьютерных программ «STATISTICA 10.0», «Microsoft Excel». Статистическую значимость различий между качественными (нечисловыми) характеристиками оценивали при помощи критерия хи-квадрат χ^2 (Chi-square, Chi-square Yates corrected). Достоверными считали различия между сравниваемыми рядами с уровнем достоверности 95 % ($p<0,05$).

Результаты и их обсуждение. Возраст пациентов колебался от 23 до 45 лет. Группы пациентов, участвующих в исследовании, не были сопоставимы по возрасту. Средний возраст женщин в контрольной группе составил 27,40±4,71 года, в 1 группе – 33,88±6,84 года, в 2 группе – 40,06±5,36 года ($p_{к–1}$=0,000001; $p_{к–2;\ 1–2}$=0,00000).

Уровень образования во всех группах был приблизительно одинаковым, причем подавляющее большинство респондентов имело высшее образование. Приблизительно половина пациентов имела постоянное место работы.

На основании анализа семейного положения обследованных женщин выявлено, что замужние составили 57,59 %, одинокие – 42,41 %. Так, количество незамужних женщин в 1 группе было в 2,2 раза и в 4 раза больше, чем во 2 и контрольной группах соответственно ($\chi^2_{к–1}$=17,36, $p_{к–1}$=0,0002*; $\chi^2_{к–2}$=1,66, $p_{к–2}$=0,1981; $\chi^2_{1–2}$=29,72, $p_{1–2}$=0,0001*).

Из приведенных выше данных следует, что в первой группе пациентов с эндометриозом яичников достоверно реже встречаются замужние женщины, чем во второй и контрольной группах, то есть большая половина пациентов с эндометриозом яичников были незамужними в отличие от здоровых и женщин с аденомиозом. Поэтому мы считаем, что неустроенная семейная жизнь может стать одним из факторов риска не только развития эндометриоза яичников, но и его рецидива.

Менструальную функцию обследованных женщин оценивали по таким параметрам, как возраст наступления менархе, время установления регулярного цикла, продолжительность менструального цикла, длительность менструации, количество теряемой крови, наличие жалоб.

Об особенностях формирования преморбидного фона (среди ряда других признаков) у женщин репродуктивного возраста судили по возрасту появления менархе. Так, средний возраст наступления первой менструации у обследованных женщин находился в пределах от 11 до 19 лет. В 1 группе средний возраст появления менархе составил 13,54±1,27 лет, во 2 группе – 12,69±1,16 лет, в группе контроля – 12,53±1,11 года (по Mann-Whitney $p_{к–1}$=0,000002*; $p_{к–2}$=0,2922; $p_{1–2}$=0,00000*). При оценке возраста наступления менархе нами обнаружены достоверные различия

между возрастом появления менархе в контрольной и первой группах и первой и второй группах обследованных женщин.

Регулярный менструальный цикл продолжительностью от 21 до 35 дней был у 261 (90,9 %) женщины с эндометриоидными кистами (средняя продолжительность 29,16±8,45 дня), у 114 (91,9 %) пациенток с аденомиозом (средняя продолжительность 28,37±0,68 дня), у 28 (93,3 %) женщин группы контроля (средняя продолжительность 28,03±1,16 дня) (по Mann-Whitney $p_{к–1}$=1; $p_{к–2}$=1; $p_{1–2}$=0,0036*). Олигоменорея возникла у 23 (8,01 %) женщин первой группы и у 6 (4,84 %) пациенток второй группы. Начало половой жизни у пациенток колебалось в пределах 19,09±4,41 года и не имело значимых статистических различий.

Нами установлено, что у пациентов с аденомиозом нарушение менструального цикла по типу гиперполименореи имело место практически у каждой третьей женщины, а альгодисменорея – у каждой второй. Следует отметить, что нарушения менструальной функции в виде гиперполименореи, альгодисменореи и олигоменореи чаще имели женщины первой и второй групп по сравнению с контрольной ($p<0,05$). У большинства обследованных с аденомиозом и эндометриозом яичников менструации были умеренные.

У большинства пациенток с эндометриозом яичников и аденомиозом длительность заболевания составила меньше 5 лет.

У женщин с аденомиозом первичное бесплодие встречалось в среднем у 11,15 %, а вторичное – у 12,10 %.

На основании таблицы можно сделать вывод, что подавляющее большинство женщин и из группы 1, и из группы 2 имеют низкий процент бесплодия: бесплодными оказались 16–24 % всех исследуемых женщин.

В подавляющем большинстве случаев эндометриоз имел яркие клинические проявления, а самой частой жалобой у пациенток 1 группы была диспареуния – 60,98 %. Во 2 группе превалировали жалобы на боль во время дефекации, нарушение мочеиспускания, боль во время менструации, постоянная боль внизу живота ($p<0,05$).

Изучая данные репродуктивной функции, можно сделать вывод о нарушении в определенных аспектах. На основании анализа особенностей течения и исходов предыдущих беременностей установлено, что по количеству женщин, имевших в анамнезе беременность, сравниваемые группы достоверно не различались ($p>0,05$). Вместе с этим у пациентов 2 группы такой показатель, как двое родов в анамнезе, был на 24,03 % больше, чем в контрольной ($p<0,05$), и на 8,04 % больше, чем в 1 группе. Медицинские аборты в анамнезе были у 36,96 % женщин, средний показатель количества абортов, а в группах 3,17±0,21. Невынашивание беременности достоверно чаще встречалось в группе женщин с эндометриозом яичников (56,09 %).

Большинство женщин обследованных групп не использовали контрацепцию. Чаще предпочитали барьерные методы контрацепции и реже гормональные.

Всем пациенткам с аденомиозом было выполнено диагностическое выскабливание полости матки и слизистой оболочки цервикального канала в анамнезе, практически у трети женщин эти операции производились в анамнезе однократно.

По результатам гистологических исследований соскоба эндометрия у пациенток с аденомиозом наиболее часто, почти в 54,84 % случаях, выявляли отдельные фрагменты с фокусами эндометриоза в поверхностных слоях эндометрия, фрагменты субмукозной аденомиомы. Пролиферативный эндометрий выявляли в 30,65 % случаев.

Гинекологические заболевания в анамнезе наблюдались почти у всех обследованных женщин с эндометриозом. По нашим данным, структура гинекологической заболеваемости у обследованных женщин характеризуется распространением перенесенных воспалительных заболеваний.

Проведенный анализ показал, что в структуре перенесенной гинекологической заболеваемости наблюдается рост общего количества различных форм патологии у женщин с эндометриозом. Причем хронический аднексит в анамнезе чаще встречался в 1 группе обследованных женщин, имея достоверные различия по сравнению с контрольной и второй группами ($p<0,05$). Кроме того, у женщин с аденомиозом чаще выявлялись патологические изменения шейки матки. При этом частота эрозии шейки матки в основных группах встречалась у каждой второй женщины. В анамнезе у обследованных пациентов выявлено, что методом выбора лечения эрозии шейки матки явилась диатермоэлектрокоагуляция шейки матки, на которую указывали пациенты в 1 группе в 11,85 % случаев, во 2 – в 15,32 %.

Нами обнаружено, что у пациентов с эндометриозом наиболее часто встречались заболевания: хронический тонзиллит отмечен у 84,67 % пациентов с эндометриозом яичников и у 90,32 % женщин с аденомиозом. Практически все обследованные пациенты (96,17 % – 1 группа, 97,58 % – 2 группа) перенесли детские инфекции (ветряная оспа, краснуха), заболевания мочевыделительной системы (34,15 %, 37,10 %, 20 % пациентов в 1, 2 и контрольной группах соответственно), хронические заболевания желудочно-кишечного тракта (16,73 %, 21,77 %, 16,67 % женщин в 1, 2 и контрольной группах соответственно).

По нашим данным, заболевания сердечно-сосудистой системы (нейроциркуляторная дистония по гипертоническому и гипотоническому типу, гипертоническая болезнь, пролапс митрального клапана) имели место у 20,91 % пациентов 1 группы ($p>0,05$) и у 25,81 % женщин 2 группы ($p<0,05$).

При сравнительном анализе не выявлено отчетливой взаимосвязи гинекологических и экстрагенитальных заболеваний, наблюдаемых у пациенток с эндометриозом яичников и аденомиозом.

При исследовании клинического анализа крови никаких особенностей в группах обследованных женщин не выявлено.

Во время исследования мазков на флору из влагалища и цервикального канала у 78,46 % выявлена II степень чистоты влагалища, а у 21,54 % – III. Санация проводилась при необходимости в стационарных или амбулаторных условиях.

Биохимический анализ крови и коагулограмма также существенно не отличались в обследованных группах от нормы.

Операции проводились только лапароскопическим доступом в плановом порядке пациенткам с эндометриозом яичников. Односторонняя резекция яичников во время операции была произведена у 32,40 %, тогда как двусторонняя у 59,23 % женщин, аднексэктомия односторонняя у 7,67 % пациенток.

Заключение. Проанализировав клинико-анамнестические и объективные данные, нами установлено, что практически у всех пациенток имеет место быть наличие одного экстрагенитального заболевания, что свидетельствует о невысоком индексе здоровья исследуемых женщин. Анализ данных показал, что у обследованных женщин были роды в анамнезе. Среди жалоб самыми распространенными в 1 группе были диспареуния, а во второй группе боль во время менструации, постоянные боли в низу живота ($p<0,05$). Длительность заболевания у пациенток, участвующих в исследовании,

находилась в пределах 5 лет. Бесплодными оказались 16–24 % всех обследованных женщин. Оперативному вмешательству были подвергнуты все пациенты, участвующие в исследовании: 1 группа – односторонняя или двусторонняя резекция яичников, аднексэктомия односторонняя; 2 группа – раздельное диагностическое выскабливание слизистой оболочки полости матки и шейки матки, гистероскопия.

Полученные данные обосновывают необходимость разработки комплексной программы наблюдения и тактики ведения женщин репродуктивного возраста с эндометриозом.

Литература

1. Абайханова, Л.М. Аденомиоз матки симптомы и лечение / Л.М. Абайханова // Наука. Образование. Инновации: сборник научных трудов по материалам XII Междунар. науч.–практ. конф., Анапа, 12 ноября 2019 г. – Анапа, 2019. – С. 51–54.

2. Беженарь, В.Ф. Аденомиоз и фертильность: современный взгляд на проблему (обзор литературы) / В.Ф. Беженарь [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2022. – Т. 71, № 1. – С. 109–118.

3. Баринова, С.В. Актуальные вопросы диагностики глубокого инфильтративного эндометриоза / С.В. Баринова [и др.] // Мать и дитя в Кузбассе. – 2020. – Т. 1, № 80. – С. 10–17.

4. Ren, Y. CHCHD2 Regulates Mitochondrial Function and Apoptosis of Ectopic Endometrial Stromal Cells in the Pathogenesis of Endometriosis / Y. Ren [et al.] // Reprod Sci. – 2022. – Vol. 29, № 8. – P. 2152–2164.

5. Schindler, L. Cystic ovarian endometriosis and infertility: arguments for an early but less aggressive surgical treatment / L. Schindler [et al.] // Obstet. Gynecol. Int. J. – 2020. – Vol. 11, № 2. – P. 122–125.

6. Wang, G. Multidimensional management system for endometriosis (The Program for Shandong Province) / G. Wang [et al.] // Journal of Shandong University (Health Sciences). – 2021. – Vol. 59, № 10. – P. 1–17.

7. Koninckx, P.R. Pathogenesis based diagnosis and treatment of endometriosis / P.R. Koninckx [et al.] // Front. Endocrinol. (Lausanne). – 2021. – № 12. – P. 745548.

8. Leonardi, M. When to do surgery and when not to do surgery for endometriosis: a systematic review and meta–analysis / M. Leonardi [et al.] // Journal of minimally invasive gynecology. – 2019. – Vol. 27, № 2. – P. 390–407.

ANALYSIS OF CLINICAL-ANAMNESTIC AND OBJECTIVE DATA IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE WITH ENDOMETROSIS

Pavlovskaya M.A.[1], Kukharchyk Yu.V.[1], Gutikova L.V.[1], Kolesnikova T.A.[2], Kostyakhin A.E.[3]

[1] Grodno State Medical University,
[2] Grodno Regional Clinical Perinatal Center,
[3] City Clinical Hospital №4 of Grodno,
Grodno, Republic of Belarus

During the analysis, it was found that almost all patients have one extragenital disease, which indicates a low health index of the women studied. Analysis of the data showed that the women examined had a history of childbirth. Among the complaints, the most common in group 1 were dyspareunia, and in group 2, pain during menstruation and constant pain in the lower abdomen ($p<0.05$). The duration of the disease in the patients participating in the study was within 5 years. 16–24 % of all examined women were infertile. Consequently, the data obtained justify the need to develop a comprehensive program of observation and management tactics for women of reproductive age with endometriosis.

Keywords: endometriosis, clinical characteristics, women of reproductive age.

Поступила 04.10.2023

УДК 616.62-008.6-055.2

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИСФУНКЦИИИ НИЖНИХ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ У ЖЕНЩИН

Прибушеня И.И. мл.

ГУ «Республиканский клинический медицинский центр» УД Президента РБ, г.Минск, Республика Беларусь

Резюме. Проведен анализ результатов комплексного уродинамического исследования (КУДИ) у 90 женщин с жалобами на дисфункцию нижних мочевых путей (ДНМП). Группой сравнения стали 129 мужчин с нарушением мочеиспускания. Нарушение мочеиспускания является широко распространенной патологией, которая нарушает качество жизни человека и приводит к серьезным экономическим затратам. Средний возраст пациенток составил 48±15,6 лет, женщины репродуктивного возраста – 65 %. Наиболее частой жалобой у женщин было затрудненное мочеиспускание – у 35 (39 %) пациенток. Учащенное мочеиспускание отметили 26 (29 %) женщин. Подтекание мочи (n=2) и неудержание мочи (n=14) – всего 18 %, императивный позыв – 5 (5 %). Жалобы на неудержание и подтекание мочи значимо чаще встречаются у женщин (χ^2=15,98, p<0,001). У 90 % пациенток, обратившихся для проведения КУДИ, была установлен тип ДНМП. Наиболее частыми видами ДНМП были гипоконтрактильность мочевого пузыря 36 (40 %) и гиперактивный мочевой пузырь – 19 (21 %). У женщин статистически значимо реже встречается сфинктерно-детрузорная синергия (2 % против 9 %, χ^2=4,52, p<0,05) и чаще атония мочевого пузыря (15 против 6 %, χ^2=4,05, p<0,05). У мужчин чаще, чем у женщин, не подтверждается ДНМП при наличии жалоб. Так патология при КУДИ не установлена у 22 % мужчин и только у 10 % женщин (χ^2=5,88, p<0,05).

Вероятно, роды и перенесенные кесарева сечения не являются этиологическим фактором ДНМП.

Ключевые слова: дисфункция нижних мочевых путей, гиперактивный мочевой пузырь, гипоконтрактильность мочевого пузыря, комплексное уродинамическое исследование (КУДИ)

Введение. Дисфункция нижних мочевых путей (ДНМП) встречается не редко и может манифестировать после родов, прерываний беременности, проведения оперативного лечения по поводу лейомиомы матки и других состояниях, встречающихся в практике акушера-гинеколога. Оценка урофлоуметрии является важным начальным этапом диагностики, которая помогает оценить объём наполнения мочевого пузыря, время мочеиспускания, среднюю и пикововю скорость потока. С момента применения КУДИ накапливаются новые данные о результатах исследования. Так же не стоит пренебрегать ультразвуковым исследованием (УЗИ) для оценки остаточной мочи у данных пациентов. Алгоритм обследования женщин для установления ДНМП 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. Согласно данным литературы, частота встречаемости гиперактивного мочевого пузыря составляет 10–15 % взрослого населения [1, 2]. Основными симптомами гиперактивного мочевого пузыря являются: ургентное недержание мочи, императивные позывы, учащенное мочеиспускание, перманентное чувство неполного опорожнения мочевого пузыря.

Цель работы: целью нашего исследования было оценить структуру ДНМП путей у женщин по результатам анкеты-опросника, данные УЗИ мочевого пузыря с остаточной мочой и урофлоуметрию на начальном этапе диагностики и принятия решения о целесообразности проведения цистометрии у женщин.

Материалы и методы. Группу исследования составили 90 женщины, средний возраст которых оказался 48±15,6 лет. Группой сравнения были мужчины с жалобами на ДНМП (n=129), средний возраст составил 45±18,4 лет.

Рисунок 1 – Возрастная структура женщин с ДНМП

Женщины репродуктивного возраста (18–49 лет) составили 65 % (n = 49) (рисунок 1). Таким образом, в структуре женщин с жалобами на патологию нижних мочевых путей превалируют женщины репродуктивного возраста.

Исследование функции мочеиспускания выполнялось в период с 2018 по 2021 гг. в ГУ “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 мочой, 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. Мы провели анализ первичных данных, полученных из анкеты-опросника. Наиболее частой жалобой у женщин было затрудненное мочеиспускание у 35 (39 %) пациенток. Учащенное мочеиспускание отметили 26 (29 %) женщин.

Подтекание мочи (n=2) и неудержание мочи (n=14) – всего 18 %, императивный позыв – 5 (5 %) (рисунок 2).

Рисунок 2 – Структура жалоб у женщин (внутренняя диаграмма) и в группе сравнения (мужчины – внешняя диаграмма) при проведении анкетирования

При проведении статистического анализа между группой исследования и сравнения установлена значимость только по неудержанию мочи (χ^2=15,98, p<0,001). Таким образом, неудержание и подтекание мочи является наиболее типичным для женщин проявлением ДНМП на уровне формулирования жалоб.

При анализе анамнеза 10 (11 %) пациенток отметили оперативные вмешательства. Кесарево сечение выполнено у 2 женщин, лапороскопическая операция в связи с поликистозом яичников и гистероскопия дважды (1), экстерпация матки (1), оперативное лечение грыжи межпозвоночных дисков (2), удаление опухоли спинного мозга (1), оперативное лечение мегауретера (1), лейкоплакия мочевого пузыря (1), ТВТ (1). Структура количества родов представлена на рисунке 3 и отражает общую тенденцию родов в Республике Беларусь. При анализе акушерского анамнеза установлено, что у 54 (60 %) женщин при жалобах на мочеиспускание имели только 1 роды в анамнезе. У 7 (8 %) женщин беременностей и родов не было. Поэтому беременность и роды как фактор травматизации с последующим нарушением мочеиспускания не типичен для женщин в нашей стране.

Мы оценили структуру окончательных диагнозов по результатам цистометрии в группе исследования и сравнения. Патология мочеиспускания не установлена у 9 (10 %) человек (рисунок 3А).

Среди пациенток, у которых при проведении КУДИ не установлено ДНМП жалобы были на боль (4), учащенное мочеиспускание (5).

Рисунок 3 – Изображение показателей мочеиспускания: А – при норме, Б – при атонии мочевого пузыря

У 13 (14 %) пациенток установлена атония мочевого пузыря (рисунок 3Б). При атонии в 76,9 % (10/13) случаев жалобами было затрудненное мочеиспускание. У 4 (4 %) пациенток установлен сморщенный мочевой пузырь. Во всех случаях в анамнезе были лечебные инстиляции и единственной жалобой – учащенное мочеиспускание.

Наиболее частыми видами ДНМП были гипоконтрактильность мочевого пузыря 36(40 %) и гиперактивный мочевой пузырь – 19 (21 %) (рисунок 6).

Рисунок 4 – Структура нозологических форм ДНМП по результатам КУДИ у женщин (внутренняя диаграмма) и в группе сравнения (мужчины – внешняя диаграмма)

Как видно на рисунке 4, у женщин статистически значимо реже встречается сфинктерно-детрузорная синергия (2 % против 9 %, χ^2=4,52, p<0,05) и чаще атония мочевого пузыря (15 против 6 % ,χ^2=4,05, p<0,05). У мужчин чаще, чем у женщин, не подтверждается ДНМП при наличии жалоб. Так патология при КУДИ не установлена у 22 % мужчин и только у 10 % женщин (χ^2=5,88, p<0,05).

Таким образом, ДНМП подтверждена у 90 % обратившихся женщин и установлена нозологическая форма нарушения. В нашем исследовании пациентки репродуктивного возраста составили 65 %. Для данной группы пациенток исключительно важна социальная адаптация, которая серьезно ограничивается при патологии нижних мочевых путей.

Обсуждение. Нормальный процесс мочеиспускания представляет собой процесс самопроизвольного спонтанного опорожнения мочевого пузыря и регулируется вегетативной нервной системой. Анатомические, физиологические и функциональные нарушения могут приводить к ДНМП. ДНМП многогранна, встречается не редко в практике уролога, обозначается в виде жалоб на приеме у акушера-гинеколога и требует повышения стандартов оказания медицинской помощи в отношении диагностики и последующего персонализированного лечения. К ДНМП могут приводить стриктуры уретры, ВПР позвоночника и спинного мозга, неврологические заболевания, деменция, диабет, осложнения фармакотерапии, многократные роды и/или прерывания беременности, лейомиомы матки и др. [3]. Особое значение для функционирования системы здравоохранения в любой стране является оказание помощи пациентам с заболеваниями нервной системы. Это обусловлено многими факторами и, прежде всего, ростом распространенности таких состояний, значительными экономическим затратами на диагностику, лечение и медицинскую реабилитацию. Высокая инвалидизация пациентов с данной группой заболеваний делает эту проблему еще более актуальной. Так, согласно данным ВОЗ, до 25 % всех функциональных расстройств связано с патологий нервной системы. И данная цифра более чем в два раз превышает данные за 1996 года. В Европейском союзе на долю заболеваний нервной системы приходится до 35 % всех затрат на систему здравоохранения. Одной из актуальных проблем остается осложнение, возникшее вследствие неврологических заболеваний, проявляющееся нарушениями акта мочеиспускания, дефекации и эректильной дисфункции, или нейрогенная дисфункция органов малого таза. В настоящее время отсутствуют однозначно эффективные методы лечения ДНМП, поэтому персонализированный подход в таких обстоятельствах приобретает особое значение.

Ведение пациентов с нейрогенной дисфункцией органов малого таза является мультидисциплинарной, так как проявления имеют широкий спектр. ДНМП часто приводит к дизурическим и болевым синдромам, что в последующем влечет за собой необратимые патологические состояния со стороны мочевыделительной системы, высокую инвалидизацию и низкое качество жизни.

Регуляция функции нижних мочевых путей – сложный, многоуровневый процесс, в котором участвует как периферическая, так и центральная нервная система. Нейрогенная дисфункция нижних мочевых путей (НДНМП) затрагивает миллионы людей во всем мире, оказывает серьезное влияние на качество жизни и создает существенное экономическое бремя для систем здравоохранения.

Для людей с незначительными проявлениями ДНМП хорошим первым шагом может быть изменение образа жизни или иногда так называемое поведенческое лечение. Это изменения, которые люди могут внести в свою повседневную жизнь, чтобы контролировать симптомы. Некоторые изменения образа жизни при НДНМП включают запланированное мочеиспускание, когда вы вместо того, чтобы начинать мочеиспускание, когда впервые почувствуете позыв, пытаетесь сдерживать его и мочиться в установленное время. Это может увеличить время, в течение которого вы можете удерживать мочу. В некоторых случаях нужно попытаться сходить в туалет, даже если не чувствуете в этом необходимости, и попытаться опорожнить мочевой пузырь в обычное время; ограничение употребление определенных продуктов и напитков; двойное мочеиспускание может быть полезно для тех, кому действительно трудно опорожнить мочевой пузырь или у кого стойкое ощущение мочеиспускания

после уже мочеиспускания. При двойном мочеиспускании после мочеиспускания пациент ждет от нескольких секунд до минуты, а затем расслабляется и снова пытается опорожнить последние остатки мочи из мочевого пузыря; задержка мочеиспускания при гиперактивном мочевом пузыре, пациент начинает тренировку с задержки мочеиспускания на несколько минут, затем медленно увеличивает время до нескольких часов. Это поможет ему научиться откладывать мочеиспускание, даже если он чувствует позывы, и делать упражнения для тазового дна, которые могут помочь расслабить мышцы мочевого пузыря, когда они начинают сжиматься, или увеличить силу мышц сфинктера. Если изменение образа жизни не помогает, следующим этапом лечения является назначение лекарственных средств и/или катетеризация.

Некоторые лекарственные препараты (м-холинолитики) могут помочь расслабить гиперактивные мышцы мочевого пузыря. Данные лекарственные средства можно принимать внутрь или доставлять через кожу в виде геля или пластыря.

Катетеры – это часто используемый метод лечения недостаточности мочевого пузыря. Есть два типа катетеризации. Самокатетеризация – это метод, при котором сам пациент ставит себе несколько раз в день катетер, чтобы опорожнить мочевой пузырь. В зависимости от симптомов самокатетеризация проводится 3–4 раза в день, оставляя катетер только на время, достаточное для опорожнения мочевого пузыря. Иногда через несколько недель или месяцев самокатетеризация может помочь улучшить работу мочевого пузыря. Непрерывная катетеризация используется для постоянного оттока мочи. Катетер можно быть введен через уретру или хирургическим путем через переднюю брюшную стенку непосредственно в мочевой пузырь. Катетер необходимо менять каждые 4–6 недель.

Было выполнено широкомасштабное изучение литературных источников, включающее 9925 статей, 80 научных исследований, объединяющих 3732 пациента с ДНМП и 692 пациента группы контроля. Проводилась комплексная оценка воздействия различных видов электростимуляции, их эффективности и безопасности, а также оценка диагностического и клинического применения. Предварительные данные исследований показывают, что записи порогов восприятия и сенсорная чувствительность являются ценными инструментами для более объективной оценки функции афферентного нерва НМП. Записи электрических потенциалов при ДНМП дополняет уже существующие методы диагностики, такие как уродинамика, позволяя проводить более полную оценку состояния пациента [5].

Заключение. Таким образом, оценка нарушения мочеиспускания является важным, социально значимым вопросом современной медицины, так как в 65 % случаев это женщины репродуктивного возраста, для которых вопрос сексуальной дисфункции и планирования деторождения являются важными факторами качества жизни. Наиболее частой жалобой у женщин с ДНМП является затрудненное мочеиспускание у 39 % пациенток, а недержание мочи статистически значимо чаще встречается у женщин чем у мужчин. КУДИ позволяет установить нозологическую форму нарушения мочеиспускания у 90 % пациенток с жалобами и только у 78 % мужчин. Наиболее частыми видами ДНМП у женщин является гипоконтрактильность мочевого пузыря – встречается у 40 % пациенток и гиперактивный мочевой пузырь – у 21 %. В структуре нозологических форм нарушений мочеиспускания у женщин статистически значимо реже встречается сфинктерно-детрузорная синергия (2 % против 9 %, χ^2=4,52, $p<0,05$) и чаще атония мочевого пузыря (15 против 6 % ,χ^2=4,05, $p<0,05$). У 60 % пациенток с ДНМП были только одни роды в анамнезе и отсутствуют

убедительные данные о том, что число родов, кесарево сечение и травмы промежности могут быть причиной нарушения мочеиспускания.

Литература

1. Coyne, K.S. The prevalence of lower urinary tract symptoms (LUTS) in the USA, the UK and Sweden: results from the Epidemiology of LUTS (EpiLUTS) study / K.S. Coyne [et al.]. – BJU Int, 2009. 104(3): p. 352–60.
2. Аль-Шукри, С.Х., Кузьмин, И.В., Шабудина, Н.О. Клинико-уродинамические параллели при идиопатической гиперактивности мочевого пузыря: результаты 341 наблюдения / С.Х. Аль-Шукри, И.В. Кузьмин, Н.О. Шабудина // Вестник урологии. – 2017: р. 12–18.
3. Rosier, P. Contemporary diagnosis of lower urinary tract dysfunction / P. Rosier. – F1000Res, 2019. –8.
4. Zhong, P. Combined acupuncture and moxibustion therapy for the treatment of neurogenic bladder and bowel dysfunction following traumatic spinal cord injury: A case report / P. Zhong, [et al.]. – Explore (NY), 2023. – 19(1): p. 136–140.
5. van der Lely, S. Lower urinary tract electrical sensory assessment: a systematic review and meta-analysis / S. van der Lely [et al.] // BJU Int. – 2022. – 130(2): p. 166–180.

APPLICATION OF COMPLEX URODYNAMIC STUDY IN WOMEN WITH LOWER URINARY TRACT DYSFUNCTION

Pribushenya I.I. Jr.

State Institution «Republican Clinical Medical Center»,
Department of the President of the Republic of Belarus,
Minsk, Republic of Belarus

The results of a complex urodynamic study (CUDI) were analyzed in 90 women with complaints of lower urinary tract dysfunction (LUTD). The comparison group included 129 men with urinary disorders. Urinary dysfunction is a widespread pathology that affects a person's quality of life and leads to serious economic costs. The average age of the patients was 48+15.6 years, women of reproductive age – 65 %. The most common complaint among women was difficulty urinating in 35 (39 %) patients. Frequent urination was noted by 26 (29 %) women. Urine leakage (n=2) and urinary incontinence (n=14) – only 18 %, urgency – 5 (5 %). Complaints of incontinence and urine leakage are significantly more common in women (χ^2=15.98, p<0.001). In 90 % of patients who applied for CUD, the type of LUTD was established. The most common types of LUTD were hypocontractile bladder 36 (40 %) and overactive bladder 19 (21 %). In women, sphincter-detrusor synergy is statistically significantly less common (2 % versus 9 %, χ^2=4.52, p<0.05), and bladder atony is more common (155 versus 6 %, χ^2=4.05, p<0 .05). In men, more often than in women, LUTD is not confirmed in the presence of complaints. Thus, pathology in CUDI was not established in 22 % of men and only in 10 % of women (χ^2=5.88, p<0.05).

It is likely that childbirth as a factor and previous cesarean sections are not the etiological factor of LUTD.

Keywords: lower urinary tract dysfunction, overactive bladder, bladder hypocontractility, complex urodynamic study (CUDS).

Поступила 15.10.2023

УДК 618.3+618.231:618.2-089.163

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ЦИТОКИНОВ У БЕРЕМЕННЫХ С РИСКОМ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

Рузиева Н.Х.[1], Пахомова Ж.Е.[2]

[1] Ташкентский педиатрический медицинский институт,
[2] Городской родильный комплекс № 6,
Ташкент, Республика Узбекистан

Ключевые слова: преждевременные роды, провоспалительные цитокины, противовоспалительные цитокины, цитокиновый статус.

Введение. Цель исследования изучить содержание провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у беременных с риском развития преждевременных родов (ПР)

Материалы и методы. Обследованы 42 женщины в III триместре гестации с риском преждевременных родов. Определение цитокинового статуса IL- 1β, IL- 2, IL- 4, IL- 6, IL-8, IL- 10 и TNF-α в сыворотке периферической крови осуществляли методом ИФА.

Результаты. Изучен системный цитокиновый статус у беременных с риском преждевременных родов (ПР). Установлен дисбаланс цитокинов, характеризующийся повышением содержания провоспалительных цитокинов и снижением противовоспалительных интерлейкинов, свидетельствующий о повышенном воспалительном ответе организма в генезе ПР.

Заключение. Исследование цитокинового баланса является значимым для оценки направленности иммунного ответа, а также исхода беременности для матери и плода. Чрезмерная стимуляция системного гуморального иммунного ответа в результате повышения активности периферических провоспалительных цитокинов и низкая секреция противовоспалительных цитокинов являются одним из фундаментальных механизмов, лежащих в основе развития ПР.

В современном акушерстве проблема невынашивания беременности является одной из наиболее глобальных проблем, ввиду высокого риска перинатальной заболеваемости и смертности, огромных затрат на выхаживание недоношенных детей, составляющих группу высокого риска по частоте заболеваемости [4]. Физиологическое течение беременности сопровождается определенной перестройкой иммунной системы, обеспечивающей толерантность организма матери к антигенам плодного яйца и вынашиванию беременности. В литературе, среди причин преждевременных родов эндокринные нарушения выявляются до 20 %, а анатомические особенности до 15 %, хронических инфекционно-воспалительных заболеваний составляют почти 70 %. Выяснения ведущих этиологических факторов и патогенеза преждевременных родов является приоритетной задачей акушеров для персонализированного подбора тактики ведения беременных. До настоящего времени не создана технология прогнозирования возможных преждевременных родов на предгравидарном этапе. Это связано с тем, что нет единых взглядов на факторы риска недонашивания беременности и на появление ранних патологических процессов в провизорных генеративных органах, их отображений в цитокиновом статусе

и некоторых других структурах макромолекул, выявляемых при тех или иных видах исследований [1, 6]. В настоящее время стало очевидным, что защита плода от повреждающего материнского иммунного ответа основана на сложном механизме и что сообщение между разными шагами в каскаде событий осуществляется посредством цитокинов.

Именно это явилось побудительным мотивом рассмотрения цитокинового статуса, адгезивных пептидов и функционального состояние эндотелиальных клеток как возможного фактора диагностики и прогнозирования патологии плаценты и риска преждевременных родов во время беременности [3, 6, 13, 14].

В последнее десятилетие ведутся активные научные исследования по изучению роли цитокинов в развитии преждевременных родов (ПР). Являясь биологически активными факторами, цитокины, в первую очередь, регулируют развитие местных защитных реакций в тканях с участием различных типов клеток крови, эндотелия, соединительной ткани и эпителия. Цитокины ответственны за все последовательные этапы развития адекватного ответа на внедрение патогена, обеспечение его локализации и удаления, а затем восстановления поврежденной структуры тканей, где бы ни развивалась воспалительная реакция [5, 7, 9].

И на сегодняшний день главная роль отводится цитокиновой сети, функционирование которой определяет направленность иммунного ответа при воспалении. Важность цитокинов для жизнедеятельности организма трудно переоценить. Наиболее изучено их участие в регуляции иммуногенеза, где они необходимы на всех этапах иммунного ответа. Цитокины определяют дифференцировку Т-хелперов в Th-1 и Th 2-типах, которые различаются профилем синтезируемых ими цитокинов в ответ на различные индукторы [6, 12].

Th -1 продуцируют провоспалительные цитокины интерлейкины: IL-1, IL-3, IL-8; интерфероны (IFN β и γ), фактор некроза опухоли (TNFα), которые играют важную роль в регуляции воспалительных реакции в эндометрии, ограничивают инвазию трофобласта, нарушая его формирование [2, 10, 11, 12].

Th-2 продуцируют – интерлейкины: IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, колонио стимулирующий фактор и др. –противовоспалительные цитокины, а IL-10 называется также «супрессорным». Известно, что Th-1 определяют развитие иммунного ответа по клеточному типу, а Th-2 – по гуморальному типу. Физиологически протекающая беременность развивается при участии Th-2 типа иммунного ответа, при этом существует определенный баланс взаимодействия между Th-1 и Th-2 [1, 3, 5].

До сих пор до конца не изучены основные причины, приводящие к выраженным сдвигам в системе иммунитета. В то же время изучение состояния иммунной системы при патологической беременности может способствовать патогенетическому обоснованию рациональных путей анте- и интранатальной охраны плода и профилактике осложнений в родах.

Цель: изучить содержание провоспалительных и противовоспвлительных цитокинов у беременных с риском развития преждевременных родов.

Материал и методы исследования. Обследованы 42 женщин (основная группа) с риском преждевременных родов: повторнобеременные с отягощенным акушерским анамнезом (аборты, преждевременные роды), с дисбиозом влагалища и кишечника. Полученные данные у 24 женщин (контрольная группа) с физиологически протекающей беременностью использованы как контрольные.

В клиническое обследование входило изучение жалоб, жизненного, акушерского и гинекологического анамнеза с учётом заболеваний перенесенных до и во время данной беременности. Проводилось общее, а также специальное акушерское исследование: наружная пальпация, аускультация плода, осмотр в зеркалах, влагалищное исследование (по показаниям), определение степени зрелости шейки матки по Бишопу. Беременным проводился общий анализ крови, мочи, выделений из цервикального канала, влагалища, уретры. Определяли групповую и резус-принадлежность крови, анализ крови на HBsAg, RW, ВИЧ/СПИД. У поступавших беременных, определяли также биохимические показатели периферической крови: общий белок, билирубин, мочевину, креатинин, АЛТ, АСТ, коагулограмму. По показаниям проводили пробы по Земницкому, Нечипоренко, снимали ЭКГ. Все беременные консультированы терапевтом, эндокринологом, при выявлении ИППП – кожвенерологом.

Определение цитокинового статуса IL-1β, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 и TNF-α в сыворотке периферической крови осуществляли методом ИФА. Определяли уровень провоспалительных интерлейкинов: интерлейкин-1 (IL-1ß), интерлейкин-6 (IL-6), фактор некроза опухоли (TNF-α) и противовоспалительного интерлейкина: интерлейкин-10 (IL-10) в крови иммуноферментным методом. Исследования выполняли на иммуноферментном анализаторе фирмы Shanghai Kehua Laboratory System Co.Ltd; KHB st-360 с использованием набора тест систем «Вектор-Бест» (ЗАО, Россия). Методика основанна на твердофазном «сэндвич» – варианте ИФА с применением моно- и поликлональных антител, сорбированных на поверхности лунок разборного полистирольного планшета.

Полученные данные у 24 женщин с физиологически протекающей беременностью использованы как контрольные. Статистическая обработка данных включала определение среднего арифметического и ошибки среднего арифметического. Достоверность различий рассчитывали по t-критерию Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что у женщин контрольной группы уровень цитокина IL-1β в сыворотке крови составил 2,35±0,18 пг/мл, IL-2 -11, 14±0,91 пг/мл, IL-4 -3,7 пг/мл. В сыворотке крови содержание IL-6 составило 2,25± 0,17 пг/мл, IL-8 - 6,36± 0,58пг/мл, IL-10,- 23,14± 1,57 пг/мл, а уровень TNF-α был в пределах 1,68± 0,13 пг/мл.

Анализ показателей беременных основной группы выявил достоверное усиление продукции сывороточного IL-1β в 6,7 раза (14,6±0,87 пг/мл), $p<0,05$. IL-1 является индуцибельным белком, синтез которого необходим для острофазного ответа.

Основными клетками продуцентами являются моноциты, макрофаги, эндотелии и другие клетки. Чрезмерно высокий уровень IL-6 указывает на возможность возникновения нежелательных иммунопатологических процессов. Для IL-1 характерна способность стимулировать продукцию простагландинов. Поддержание этого цитокина на низком уровне является одним из факторов, способствующих сохранению беременности.

Таким образом, низкий уровень IL-1 является одним из факторов, способствующих пролонгированию беременности.

Таблица 1. – Показатели цитокинового статуса и факторов гуморального иммунитета убеременных с преждевременными родами

Показатель	Основная группа (n=42)	Контрольная группа (n=24)	P
IL-1 в, пг/мл	14,6±0,87	2,35±0,18	<0,001
IL-2, пг/мл	11,14±0,91	7,54±0,64	<0,01
IL-4, пг/мл	3,15±0,23	5,76±0,44	<0,001
IL-6, пг/мл	4,83±0,39	2,25±0,17	<0,001
IL-8, пг/мл	9,98±0,63	6,36±0,58	<0,001
IL-10, пг/мл	7,36±0,62	23,14±1,57	<0,001
TFN-α, пг/мл	3,12±0,28	1,68±0,13	<0,001
IgA, г/л	1,18±0,12	1,27±0,13	<0,05
IgG, г/л	16,7±1,43	12,74±0,87	<0,05
IgM, г/л	3,08±0,29	2,34±0,19	<0,05

У беременных с риском преждевременных родов уровень IL-8 был повышен в 1,6 раза (9,98± 0,63 пг/мл) по сравнению с аналогичным показателем контрольной группы (p<0,05). Высокий уровень спонтанной продукции IL-8 может свидетельствовать о значительной активации мононуклеарных фагоцитов- продуцентов провоспалительнкх цитокинов, которые играют важную роль в развитии иммунопатологических процессов [3]. Полученные данные о повышении IL-1β и IL-8 являются отражением активности воспалительного процесса. Повышение концентрации провоспалительных цитокинов свидетельствует о том, что у данного контингента беременных воспалительная реакция имеет системные проявления. При этом IL-1 стимулирует выход палочкоядерных лейкоцитов из костного мозга, увеличивает образование и освобождение ими коллагеназы, вызывает экспрессию эндотелиально-лейкоцитарных адгезивных молекул (ЭЛАМ) на поверхности эндотелиоцитов и лейкоцитов, способствует краевому стоянию лейкоцитов и стимулирует процесс их эмиграции. Эти результаты подтверждают, что ведущую роль в наступлении преждевременных родов играет ответ макроорганизма на инфекционные агенты, реализуемый посредством иммунных механизмов. Повышенный уровень IL-8, как отмечено в наших исследованиях, у беременных с высоким риском преждевременных родов ассоциируется с острыми воспалительными состояниями и коррелирует с тканевой инфильтрацией нейтрофилов. Этот интерлейкин является регулятором продолжительности жизни зрелых нейтрофилов. Вышедшие из костного мозга нейтрофилы живут непродолжительное время и погибают путем апоптоза. IL-8 снижает спонтанный апоптоз нейтрофилов in vitro, с 54 % до 5 % и вдвое – апоптоз, вызванный TNF. Таким образом, в воспалительном очаге IL-8 не только активирует нейтрофилы, но и продлевает их жизнь, позволяя элиминировать микроорганизмы и завершить фагоцитоз, как неотъемлемую часть воспалительного ответа. IL-4 является противовоспалительным цитокином, который участвует в регуляции гуморального иммунитета. Основными продуцентами IL-4 являются Т-лимфоциты хелперы 2-го типа, базофилы и тучные клетки. Одним из основных биологических свойств IL-4 является его способность активировать пролиферацию и функциональную активность В-лимфоцитов, что приводит к усиленному синтезу иммуноглобулинов. Как видно из представленных результатов исследований, содержание иммуноглобулина G и A имело тенденцию к повышению у беременных

с риском преждевременных родов, указывая тем самым на активацию неспецифического гуморального иммунитета у обследуемых пациентов.

При нарастании массивности эндотоксинемии системный ответ организма приобретает неконтролируемый характер и реализуется преимущественно через провоспалительные и противоспалительные цитокины. Важнейшую роль в продукции мембранных антигенов играют провоспалительный цитокин – TNF-α, который секретируется в очаге воспаления и обеспечивает экспрессию адгезивных молекул, тем самым опосредуя миграцию эффекторных клеток через сосудистую стенку и инфильтрацию ими тканей. В связи с этим представляло интерес попытаться обнаружить взаимосвязь последовательности адгезивных реакций.

Следует отметить, что IL-6 является медиатором воспалительного ответа и продуцируется эндометриальными, стромальными и децидуальными клетками, а также макрофагами в ответ на стимуляцию IL-1, TNF-α и эндотоксическим липополисахаридом.

Как показывают результаты наших исследований, у беременных с риском преждевременных родов происходит увеличение содержания в сыворотке крови IL-6 в 2,1 раза (4,83±0,39 пг/мл) по сравнению с данными здоровых беременных женщин ($P<0,05$). Вследствие нарушения плацентарного барьера в циркуляцию матери попадает большое количество антигенного материала фетального происхождения. Это ведет к индукции воспалительного ответа со стороны материнской иммунной системы с выработкой большого количества IL-6 и TNF-α, что обуславливает высокий уровень апоптоза трофобласта. Кроме того, IL-6 стимулирует продукцию простагландинов, что приводит к ремоделированию (созреванию и раскрытию) шейки матки и развитию родовой деятельности. IL-6 используется как один из маркеров прогнозирования преждевременной родовой деятельности [8].

По нашим данным, у беременных женщин с риском преждевременных родов сывороточный уровень TNF-α возрастает в 1,9 раза (3,12± 0,28 пг/мл) по сравнению с данными контроля ($P<0,05$). TNF-α образуется тканевыми макрофагами, моноцитами и лимфоцитами в зоне острого воспаления, усиливает основные функции лейкоцитов, стимулирует выброс гистамина базофилами и тучными клетками, вызывает активацию фибробластов, гладких миоцитов и эндотелия сосудов в очаге воспаления, индуцирует синтез белков острой фазы воспаления. Гиперсекреция TNF-α приводит к существенному увеличению числа апоптотических клеток трофобласта, что может служить одним из факторов, способствующих невынашиванию беременности [9]. Наличие сильной положительной корреляционной связи между повышением уровней TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-8 и клиническим состоянием обследованных нами беременных женщин свидетельствует о значительных нарушениях, при которых происходит проникновение провоспалительных цитокинов в системную циркуляцию, что вносит вклад в патогенез преждевременных родов. Как видно из представленных результатов исследований, повышение TNF-α и цитокинов могут служить маркерами воспаления эндотелия сосудов матки, а также указывают на высокую проницаемость мембран плодных оболочек, что, на наш взгляд, является одной из причин механизмов преждевременного разрыва плодных оболочек и излития околоплодных вод.

Среди факторов риска, считающихся причиной преждевременных родов, одним из основных является инфекционный. Повышение уровней провоспалительных цитокинов под действием инфекции во II и III триместрах беременности приводит к увеличению синтеза простагландина амниотическими оболочками, способствующего

спонтанному разрыву плодных оболочек, излитию околоплодных вод и развитию преждевременной родовой деятельности [10].

Установлено, что при нормальном течении беременности цитокиновый статус сдвигается в сторону иммуносупрессорных цитокинов (IL-2, IL-4, IL-10, TGF-β), ингибирующих реакции клеточного иммунитета и стимулирующих выработку блокирующих антител [11]. В нашем исследовании противовоспалительные цитокины составили: IL-2 – 7,54±0,64 пг/мл, IL-4 – 3,15±0,23 пг/мл, IL-10 – 7,36±0,62 пг/мл, что, соответственно, достоверно в 1,5 раза, в 1,8 и 3,1 раза ниже аналогичных показателей контрольной группы. Наиболее информативным является уровень IL-10, недостаточная продукция данного противовоспалительного цитокина может случить маркером риска развития преждевременных родов.

Заключение. Полученные нами результаты исследования позволяют утверждать, что исследование цитокинового баланса является значимым для оценки направленности иммунного ответа, а также исхода беременности для матери и плода. Чрезмерная стимуляция системного гуморального иммунного ответа в результате повышения активности периферических провоспалительных цитокинов и низкая секреция противовоспалительных цитокинов являются одним из фундаментальных механизмов, лежащих в основе развития преждевременных родов. Для совершенствования диагностики риска преждевременных родов мы провели корреляционный анализ данных биохимических исследований и показателей интерлейкинов в крови у беременных группы высокого риска преждевременных родов, с целью определения прогностической значимости указанных маркеров. Благодаря проведенным клинико-лабораторным исследованиям, установлено, что наиболее информативными показателями риска преждевременных родов являются уровень содержания IL-6 более 5пг/мл и снижение содержания IL-10 меньше 7 пг/мл. мл.

В заключение можно сделать вывод о том, что в основе патогенеза развития преждевременных родов у беременных женщин лежит активация провоспалительных цитокинов как один из предикторов, запускающих весь каскад реакций, приводящих к развитию преждевременной родовой деятельности.

Литература

1. Алиева, Д.А., Мамутова, Г.А., Мусаходжаева, Д.А. Динамика иммунологических показателей при прывычном невынашивании беременности инфекционного генеза до и после лечения / Д.А. Алиева [и др.] // Назарий ва клиник тиббиет журнали. – 2006. – №3.– С46–49.

2. Зуфарова, Ш.А., Юлдашева, Д.А., Мирзаева, Н.Б. Показатели цитокинового статуса беременных женщин с хроническим пиелонефритом / Ш.А. Зуфарова [и др.] // Новости дерматологии и репродуктивн. здоровья. – 2002. – №2. – С.45–46.

3. Каштальян, О.А. Особенности продукции цитокинов и иммуноглобулинов у беременных женщин / О.А. Каштальян// Ж. Медицинские. – 2009. – № 4. – С. 79–82.

4. Мусаходжаева, Д.А. Иммунобиологические показатели у женщин вне и во время беременности в норме и при воздействии неблагоприятных факторов: Автореф. дис. докт. биол. наук / Д.А. Мусаходжаева. – Ташкент, 2010. – 34 с.

5. Файзырахманова, М.М., Хайрутдинова, Н.Х., Назарова, К.Я. Некоторые показатели цитокинового статуса у беременных женщин: научное издание / М.М. Файзырахманова [и др.] // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – 2008. – № 3. – С.102–103.

6. Рузиева, Н.Х. Предрасполагающие факторы риска развития преждевременных родов / Н.Х. Рузиева // Проблема биологии и медицины. – Самарканд, 2019. – №3. – С. 78–82 (14.00.00, №19).

7. Сташкевич, Д.С. Актуальные вопросы иммунологии: система цитокинов, биологическое значение, генетический полиморфизм, методы определения: учеб. пособие [Текст] / Д.С. Сташкевич, Ю.Ю. Филиппова, А.Л. Бурмистрова. – 2016. – Челябинск: Цицеро. – 82 с.

8. Ушакова, Г.А., Петрич, Л.Н. Современные представления о механизмах развития родовой деятельности. Обзор / Г.А. Ушакова, Л.Н. Петрич // Мать и дитя в Кузбассе. – №2(65). – 2016. – Кемеровская государственная медицинская академия, г. Кемерово.

9. Питиримова, Л.Н. Иммунологические и генетические предикторы привычного невынашивания беременноститема. Автореф. Дисс.докт. мед. наук./ Л.Н. Питиримова. – Санкт-Петербург, 2014.

10. Мороз В.В., Перепелица С.А., Голубев А.М., Голубев М.А. Цитокины – маркеры иммунореактивности у недоношенных новорожденных / В.В. Мороз [и др.] // Общая реаниматология. – 2011. – vii. 5.

11. Нефедова, Д.Д, Линде, В.А., Левкович, М.А. Иммунологические аспекты беременности / Д.Д. Нефедова [и др.] // Медицинский вестник Юга России. – 2013.

10. Ushakova, G.A., Petrich, L.N. Modern ideas about the mechanisms of development of labor. Review / G.A. Ushakova, L.N. Petrich // Mother and child in Kuzbass. – №2 (65). – 2016. – Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo.

11. Pitirimova, L.N. Immunological and genetic predictors of recurrent miscarriage topic Author's abstract. diss ... doct. medical science / L.N. Pitirimova. – St. Petersburg, 2014.

12. Moroz, V.V., Perepelitsa, S.A., Golubev, A.M., Golubev, M.A. Cytokines are markers of immunoreactivity in preterm infants / V.V. Moroz [et al.] // General resuscitation. – 2011. – vii; five.

13. Nefedova, D.D., Linde, V.A., Levkovich, M.A. Immunological aspects of pregnancy / D.D. Nefedova [et al.] // Medical Bulletin of the South of Russia. – 2013.

14. Tosheva, I.I., Ikhtiyarova, G.A. Pregnancy outcomes in preterm premature rupture of the membranes / I.I. Tosheva, G.A. Ikhtiyarova // Russian Journal of Woman and Child Health, 3 (1). 2020. –DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-1-16-19

DATA FROM CYTOKINE STUDIES IN PREGNANT WOMEN AT RISK OF PREMATURE BIRTH

Ruzieva N.Kh.[1], Pakhomova Zh.E. [1]

[1]Tashkent pediatric medical institute
[2]City maternity complex No. 6
Tashkent, Republic of Uzbekistan

The aim of the research is to study the content of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines of pregnant women with the risk of preterm birth (PB).

Examined 42 women in the third trimester of gestation with the risk of preterm birth. Determination of the cytokine status of IL-1β, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 and TNF-α in the serum of peripheral blood was performed by Enzyme immunoassay.

The systemic cytokine status was studied in pregnant women with the risk of preterm birth (PB). An imbalance of cytokines has been established, characterized by an increase in the content of pro-inflammatory cytokines and a decrease in anti-inflammatory interleukins, indicating an increased inflammatory response of the organism in the genesis of premature birth.

The study of cytokine balance is important to assess the direction of the immune response, as well as the outcome of pregnancy for the mother and fetus. Excessive stimulation of the systemic humoral immune response as a result of increased activity of peripheral pro-inflammatory cytokines and low secretion of anti-inflammatory cytokines are one of the fundamental mechanisms underlying the development of premature birth.

Keywords preterm birth, pro-inflammatory, anti-inflammatory cytokines, cytokine status.

Поступила 15.10.2023

УДК 616.62-022:618.3-06

ФАКТОРЫ РИСКА БАКТЕРИУРИИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Савицкая В. М., Вербицкая М.С., Коршикова Р.Л., Акулич Н.С., Лобачевская О.С., Никитина Е.В.

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Данная статья посвящена актуальной проблеме в акушерской практике – бессимптомной бактериурии (ББ) у беременных. Любые инфекционные осложнения у беременных, а особенно инфекции мочевыводящих путей, относится к числу актуальных проблем как в акушерстве, так и в нефрологии. Авторы описали основные факторы риска развития ББ, типы уропатогенов, выявленныу при бактериологическом исследовании мочи, а также осложнения течения данной беременности. В статье описаны особенности обследования беременных женщин при выявлении ББ.

Ключевые слова: беременность, бактериурия, инфекции мочевыводящих путей, клубочковая фильтрация, уродинамика, преждевременные роды.

Введение. Особое внимание при беременности уделяется раннему выявлению бессимптомной бактериурии, которая связана в дальнейшем при отсутствии медикаментозного лечения с развитием пиелонефрита. У большинства беременных ББ отражает колонизацию периуретральной области, имеющуюся еще до беременности [1, 3]. Характерных жалоб и признаков, выявляемых при обследовании для ББ нет. Изолированная бактериурия, выявляемая при хроническом пиелонефрите, не может трактоваться как ББ. Не санированная ББ у беременных даже без развития клинически выраженной инфекции мочевыводящих путей может привести к преждевременным родам, анемии беременных, рождению маловесных детей.

Инфекция мочевыводящих путей (ИМП) поражает 5–10 % беременных женщин. При беременности выделяют три клинических варианта ИМП: бессимптомную бактериурию, острый цистит и пиелонефрит. ББ – микробиологический диагноз, основан на результатах культуры образца мочи. ББ является фактором риска симптоматической ИМП, серьезных материнских и фетальных осложнений [2, 4].

Цель: выявить факторы риска, приводящие к развитию бессимптомной бактериурии, проанализировать течение беременности.

Материалы и методы. Был проведен ретроспективный анализ 23 историй родов беременных женщин с диагнозом ББ в УЗ «2 ГКРД» г. Минска в период с 2021 по 2023 годы. В ходе исследования применялись анамнестические методы: сбор семейного анамнеза, анамнеза жизни; клинико-лабораторные методы исследования: общий анализ крови, биохимическое исследование крови, общий анализ мочи, анализ мочи по Нечипоренко, ультразвуковое исследование плода и органов брюшной полости и почек.

Результаты и их обсуждения. Нами обследованы 32 пациентки с диагнозом ББ. Средний возраст обследуемых пациенток колебался от 26,7 ± 6,1 года. Из них первородящих было 18 женщин, повторнородящих 14 женщин. Все женщины имели правильный тип телосложения. Результаты нашего исследования и данные литературы показывают, что изучение различия в патогенетических механизмах ББ и инфекций

мочевых путей является важным критерием для совершенствования тактики профилактики, диагностики и лечения данной патологии у беременных женщин [3].

Бессимптомная бактериурия – это лабораторно определяемое в период гестации патологическое состояние, при котором повторное исследование мочи с перерывом в 24 ч и более позволяет выявить в анализах один и тот же микроорганизм в титре от 100 000 КОЕ/мл при отсутствии клинической симптоматики. Согласно рекомендациям ВОЗ, клинически значимым является повышение содержания бактериальных агентов до 100 тыс. и более КОЕ/мл. По данным европейских исследователей, риск осложненного течения гестации возникает даже при титрах от 100 до 10 000 КОЕ/мл.

Бессимптомная бактериурия при отсутствии лечения может осложниться развитием акушерской, урологической и перинатальной смертности. Поэтому еще раз хочется отметить, что «золотым стандартом» диагностики ББ считается двукратное бактериологическое исследование мочи с определением чувствительности выделенных микроорганизмов к антибиотикам [1, 3, 5].

Основными факторами риска в развитии ББ во время беременности, по данным литературы и нашим данным, являются: характерные анатомо-функциональные изменения в мочевой системе, основными из которых являются снижение тонуса мочеточников, мочевого пузыря, чашечно-лоханочной системы за счет гормональных изменений, механическое сдавление мочевых путей растущей маткой, особенно во 2 и 3 триместре беременности [3, 5].

При дальнейшем обследовании женщин мы выявили наличие следующей патологии во время беременности: предшествующие инфекции мочевыводящих путей – 21,9 %; бактериальный вагиноз – 34,4 %; воспалительные заболевания органов малого таза – 15,6 %; мочекаменная болезнь – 9,4 %; предшествующие аборты в анамнезе – 3,1 % (табл. 1).

Таблица 1 – Осложнения беременности

Факторы риска	Количество пациентов	% состав
Предшествующие инфекции мочевыводящих путей	7	21,9 %
Бактериальный вагиноз	11	34,4 %
Воспалительные заболевания органов малого таза	5	15,6 %
Мочекаменная болезнь	5	9,4 %
Аборты в анамнезе	1	3,1 %

При анализе проведенных лабораторных исследований выявлено увеличение в моче глюкозы, белка (СРБ), что связано с возрастающей клубочковой фильтрацией во время беременности и, соответственно, все это приводит к размножению бактерий, снижению устойчивости уроэпителия к инфекционной инвазии. При анализе мочи мы обратили внимание на устойчивую щелочную реакцию.

Мы проанализировали клинические проявления ББ и установили, что они зависят от типа уропатогенов, их вирулентности, резистентности к антимикробным препаратам, влияющих на состояние уродинамики, от общего состояния организма. У всех обследованных женщин был проведен бактериологический посев мочи и выявлены следующие уропатогены (табл 2).

Таблица 2 – Микроорганизмы, выявленные у пациенток с диагностированной бессимптомной бактериурией.

Микроорганизмы	Количество образцов	% состав
Escherichia coli	41	73,2 %
Staphylococcus aureus	8	14,3 %
Klebsiella species	4	7,1 %
Candida albicans	3	5,4 %

Данные бактериологического посева потребовали проведения антибактериальной терапии у обследуемых женщин.

Важнейшим фактором вирулентности уропатогенных штаммов E.coli и других микроорганизмов семейства Enterobacteriaceae является их способность прикрепляться к уротелию за счет адгезинов – ворсинок I типа (pili); P-ворсинок (pap); S-ворсинок (sfa), антигенов полисахаридной капсулы и др., что позволяет микробам не только скапливаться на поверхности слизистой оболочки мочевых путей (колонизировать), но и проникать в ткани, формировать биопленки, особенно при ослаблении местных и общих защитных механизмов организма человека [2, 3].

При анализе течения беременности выявлено наличие таких осложнений, как: анемия беременных легкой степени у 13 % женщин, артериальная гипертензия – 10 %, преждевременное излитие околоплодных вод – 14 %, рождение маловесных детей к сроку гестации – 13 %.

Мы проанализировали проведенное обследование и лечение женщин на амбулаторном этапе и обратили внимание, что при не леченной ББ в нашем исследовании в 50 % случаев развилось осложнение – острый цистит, в 30 % случаев – острый пиелонефрит. Согласно данным литературы, лечение ББ на ранних сроках беременности достоверно снижает частоту развития острого пиелонефрита на более поздних сроках беременности до 70–80 %, улучшает состояние плода, что подтверждено и нашими исследованиями.

Заключение. Таким образом, можно с уверенностью сказать, что специфическими факторами, способствующими развитию скрытой хронической бактериурии в период гестации, являются следующие характерные метаболические, уродинамические изменения и механические воздействия: застой и обратный заброс мочи, обусловленный реакцией гладкомышечных волокон на повышение концентрации прогестерона; сдавление мочевыводящих путей беременной маткой; изменение химического состава мочи в результате физиологической инсулинорезистентности; снижение иммунитета, приводящее к активации комменсалов; эндотелиальная дисфункция, возникающая на фоне нарушений гемостаза при наличии генетических и эпигенетических факторов. Благодаря наличию адгезинов, гемолизина и других факторов вирулентности инфекционные агенты колонизируют уротелий и приводят к развитию различных осложнений инфекционного и неинфекционного характера [1, 2, 5].

Инфекция мочевыводящих путей во время беременности ассоциируется с высоким риском развития осложнений, как для матери, так и для плода. Своевременное лечение ББ предотвращает развитие гестационного пиелонефрита в 70–80 % случаев, а также 5–10 % всех случаев невынашивания беременности [2, 4].

На основании всего вышеизложенного можно сделать следующие выводы:

1. Данные литературы и нашего исследования установили, что основными факторами риска развития ББ во время беременности являются: снижение тонуса мочеточников, мочевого пузыря, чашечно-лоханочной системы за счет гормональных изменений и механическое сдавление мочеточников растущей маткой, особенно во 2 и 3 триместре

2. Беременность должна быть планируемая с проведением прегравидарной подготовки на фоне ремиссии всех инфекционно-воспалительных процессов и хронических заболеваний.

3. Все женщины должны проходить скрининг на ББ при первом посещении женской консультации, а также родильницы и женщины, планирующие беременность, если в общем анализе мочи выявляют изолированную бактериурию при отсутствии клинических признаков инфекции.

4. Всем женщинам с персистирующей ББ или рецидивирующей инфекцией мочевыделительной системы после родов необходимо провести последующее бактериологическое исследование и полное урологическое обследование.

Литература

1. Гордовская, Н.Б., Коротчаева, Ю.В. Инфекция мочевыводящих путей у беременных – фокус на бессимптомную бактериурию / Н.Б. Гордовская, Ю.В. Коротчаева // Нефрология. – Санкт-Петербург, 2018. – №22(2). – С.81–87.

2. Никольская, И.Г., Будыкина, Т.С., Синякова, Л.А., Ветчинникова, О.Н. Инфекция мочевыводящих путей при беременности «Эффективная фармакология» / И.Г. Никольская, Т.С. Будыкина, Л.А. Синякова, О.Н. Ветчинникова // Акушерство и гинекология. – Москва, 2014. – № 3 (35). – С.34–50.

3. Пустотина, О.А. Бессимптомная бактериурия у беременных: о чем говорит доказательная медицина / О.А. Пустотина // Медицинский Совет. – Москва, 2016. – № 4. – С. 123–129.

4. Souza, R.B., Trevisol, D.J., Schuelter-Trevisol, F. Bacterial sensitivity to fosfomycin in pregnant women with urinary infection / R.B. Souza, D.J. Trevisol, F. Schuelter-Trevisol // Braz J Infect Dis. – 2015. – № 19: 319–323.

5. Abdel-Aziz Elzayat, M., Banett-Vanes, A., Dabour, M.F.E., Cheng, F. Prevalence of undiagnosed asymptomatic bacteriuria and associated risk factors during pregnancy: a cross-sectional study at two tertiary centres in Cairo, Egypt / M Abdel-Aziz Elzayat [et al.] // BMJ Open. – 2017. – № 7:013198.

RISK FACTORS FOR BACTERIURIA IN PREGNANCY

Savickaya V.M., Verbitskaya M.S., Korshikova R.L., Akulich N.S., Lobachevskaya O.S., Nikitina E.V.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

This article is devoted to an urgent problem in obstetric practice – asymptomatic bacteriuria (AB) in pregnant women. Any infectious complications in pregnant women, and especially urinary tract infections, are among the urgent problems in both obstetrics and nephrology. The authors described the main risk factors for the development of BD, the type of uropathogens identified during bacteriological examination of urine, as well as the identified complications of pregnancy. The article describes the features of examination of pregnant women when identifying BD.

Keywords: pregnancy, bacteriuria, urinary tract infections, glomerular filtration, urodynamics, premature birth.

Поступила 16.10.2023

УДК618.7:616.98:578.834.1-053.31

АНТЕНАТАЛЬНАЯ КОРОНОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ И ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА ТЕЧЕНИЕ РЕСПИРАТОРНОЙ ПАТОЛОГИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ В ПОСТНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Чехович Г.И., Окишева И.Н.

НАО «Медицинский университет Астана»,
г. Астана, Республика Казахстан

Резюме. В статье изучалось клиническое и лабораторно-инструментальное состояние детей первого месяца жизни, впервые заболевших респираторной патологией после рождения, антенатальный период которых протекал на фоне нетяжелых форм SARS-COV-2 и серонегативных при рождении. Выявлено, что течение постнатального периода таких младенцев может сопровождаться признаками внутриутробной инфекции (ВУИ): тимомегалией и/или признаками поздних эмбриофетопатий (различные невизуализированные врожденные пороки развития (ВПР).

Ключевые слова: новорожденные дети, SARS-COV-2, респираторное заболевание, тимомегалия, эмбриофетопатия.

Введение. Пандемия новой короновирусной инфекции является одной из самых обсуждаемых тем современной медицины. Имеющиеся данные показывают необходимость длительного и методичного изучения проблемы не только у взрослого населения, но и во всех возрастных популяциях (5). Особое внимание и интерес в этом аспекте представляют дети, особенно новорожденные младенцы (1,2). А именно, антенатальные факторы риска, возможности и особенности реализации новой ковид инфекции, а теперь уже и особенности течения постковидного синдрома у них (3,4). Если постковидный синдром у взрослых проявляется, как правило, сразу, то у детей нередко в более отдаленные сроки, иногда даже через полгода после перенесенного заболевания. Также недостаточно данных о постнатальном развитии детей, развивавшихся внутриутробно на фоне SARS-COV2.

Цель работы: целью данного исследования было изучить особенности клинико-лабораторного состояния детей первого месяца жизни впервые заболевших респираторной патологией после рождения, антенатальный период которых протекал на фоне короновирусной инфекции.

Материалы и методы исследования. Дизайн исследования представлен новорожденными детьми, поступившими в стационар с респираторной патологией в возрасте до одного месяца. Основанием для изучения таких детей был неблагоприятный антенатальный анамнез по инфекционной патологии, т.е. перенесенной матерью короновирусной инфекцией в фетальном периоде развития плода (24–38 недели гестации). При этом беременные женщины перенесли SARS-COV-2 в легкой или средней тяжести форме, не требовали госпитализации и получали симптоматическое лечение. Наличие SARS-COV-2 у этих беременных женщин подтверждено серологически положительным ПЦР тестом. Кратность беременностей не имела статистической значимости, как и другие неблагоприятные антенатальные факторы, которые не имели тенденции к закономерности в исследуемой группе. Кроме того, все беременные женщины наблюдались по беременности

с 12–14 недель гестации и прошли серологические обследования на специфические внутриутробные инфекции. Показаний к специфической терапии по TORCH инфекциям в исследуемой группе женщин не выявлено.

Результаты и обсуждение. В группу изучения и анализа вошли 15 младенцев до одного месяца жизни: 8 мальчиков (53,33 %) и 7 девочек (46, 67 %). Средний возраст детей составил 26,87 ± 1,47 дней. При анализе степени зрелости новорожденных выявлено, что 13 младенцев (86,87 %) родились в срок, 1 ребенок рожден преждевременно и 1 – переношенный (по 6,67 % соответственно). Состояние при рождении у всех исследуемых новорожденных было удовлетворительным, что позволило их вакцинировать согласно национальному календарю и своевременно выписать из ПЦ. Экспресс тесты на SARS-COV-2 при рождении у детей были отрицательными. Первый эпизод заболевания респираторной патологией в исследуемой группе отмечался в различные сроки неонатального периода и имел различные причины. Средний возраст первого дебюта респираторного заболевания в исследуемой группе в неонатальном периоде составил 17,58±2,79 дней. Причинами заболевания у поступивших младенцев были неблагоприятные эпидемиологические контакты в семье (74 %), у трети детей причины заболевания были невыясненные (26 %). Жалобы при поступлении в стационар у новорожденных были на кашель, отказ от груди и симптомы интоксикации. Всем детям при поступлении был выставлен диагноз «внебольничная пневмония». Учитывая тяжесть заболевания и приоритетный возраст, младенцы были госпитализированы. Серологические тесты на SARS-COV-2 у новорожденных детей при поступлении также были отрицательными.

У 8 младенцев (53,33 %) пневмония протекала с дыхательной недостаточностью I–II степени, у 3 детей (20 %) течение пневмонии было осложнено бронхообструктивным синдромом. Клинически впервые реализованная неонатальная пневмония в исследуемой группе детей сопровождалась респираторными нарушениями (кашель, смешанная отдышка) с физикальными симптомами ослабления дыхания, укорочения перкуторного звука, у 3-х младенцев также отмечались влажные хрипы с обеих сторон.

При анализе лабораторных показателей в исследуемой группе выявлено: уровень лейкоцитов в периферической крови составил 9,42 ± 0,79 *10/9/л, тромбоцитов 381,67 ± 12,34*10/9/л, лимфоцитов 54,6 ± 8,98 %. Показатели красной крови были в пределах возрастных референтных значений, также, как и другие показатели лейкоформулы. Из биохимических показателей крови исследовали маркер воспаления – «С» реактивный белок. В данном исследовании он составил – 7,34± 0,67 г/л. Газовый состав крови с признаками субкомпенсированного смешанного (респираторно-метаболического) ацидоза, транскутанная сатурация кислорода была в пределах 95–98 %. При инструментальном исследовании новорожденных детей в 100 % случаев рентгенологически была подтверждена пневмония. У 8 младенцев (53 %) рентгенологически была выявлена тимомегалия, которая встречалась в 40 % – I степени и в 60 % – II степени. При скрининговом УЗИ обследовании у 5 новорожденных (33,33 %) выявлены пороки развития: гипоплазия желчного пузыря (2 ребенка) и пиелоэктазия почек (3 ребенка).

На фоне этио-патогенетического лечения пневмонии, состояние новорожденных улучшилось, дети выписаны домой. Сроки госпитализации младенцев составили 6,3+-1,02 дня.

Заключение

1. Клинико-лабораторные данные у новорожденных детей, развивавшихся антенатально на фоне даже нетяжелых форм SARS-COV-2 и серонегативных при рождении, в постнатальном периоде могут сопровождаться признаками внутриутробной инфекции (ВУИ), такими как тимомегалия и поздние эмбриофетопатии (различные невизуализированные ВПР). Данный факт требует относить таких новорожденных детей в группу риска по реализации ВУИ.

2. Первый эпизод респираторного заболевания новорожденных младенцев, развивавшихся антенатально на фоне нетяжелых форм SARS-COV-2 и серонегативных при рождении, в неонатальном периоде не имеет специфических отличий в течении и не увеличивает сроки госпитализации.

Литература

1. Иванов, Д.О., Петренко. Ю.В., Резник. В.А. и др. Дети ковидом не болеют / Д.О. Иванов и др. – СПбГПМУ. – 2022. – 208 с., ил.

2. Кольцова, Н.С., Захарова, Л.Н., Тяжева, А.А. Совершенствование подходов к ведению новорожденных от матерей с COVID-19 за годы эпидемии новой короновирусной инфекции / Н.С. Кольцова, Л.Н. Захарова, А.А. Тяжева. – Самарский ГМУ, ноябрь, 2022.– интернет ресурс: https://praesens.ru/2022/neoped/fv_nov/?conf_code=304-782-541-

3. Dong, L., Tian, J., He, S., et al. Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn / L. Dong [et al.] //JAMA. – 2020. – DOI: https://doi.org/10.1001/ jama.2020.4621

4. Gotzinger, F., Santiago-Garcia, B., Noguera-Julian, A., et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study / F. Gotzinger [et al.] // Lancet Child Adolesc Health. – 2020; 4:653-61.

5. Zeng, L., Xia, S., Yuan, W., et al. Neonatal early-onset infection with SARS-CoV-2 in 33 neonates born to mothers with COVID-19 in Wuhan, China / L. Zeng [et al.] // JAMA Pediatr. – 2020. – DOI: https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.0878

ANTENATAL CORONOVIRUS INFECTION AND ITS IMPACT ON THE COURSE OF RESPIRATORY PATHOLOGY IN NEWBORNES IN THE POSTNATAL PERIOD

Chekhovich G.I., Okisheva I.N.

NcJSC «Astana Medical University»,
Astana, Republic of Kazakhstan

The article studied the clinical and laboratory-instrumental state of children in the first month of life who first fell ill with respiratory pathology after birth, the antenatal period of which proceeded against the background of non-severe forms of SARS-COV-2 and seronegative at birth. It was revealed that during the postnatal period of such infants may be accompanied by signs of IUI, thymomegaly and late embryofetopathies (various non-visualized CM).

Keywords: newborns, SARS-COV-2, respiratory disease, thymomegaly, embryofetopathy.

Поступила 10.10.2023

УДК [618.346-07:616.98]:616.053.13-022.1-033-036

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ВНУТРИУТРОБНОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ ПРИ ИССЛЕДОВАНИИ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД НА TORCH – ИНФЕКЦИИ И COVID-19

Юркевич Т.Ю.[1], Прибушеня О.В.[1], Гасич Е.Л.[2]

[1] Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
[2] ГУ Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии,
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Методом качественной полимеразно-цепной реакции с гибридизационно-флуоресцентной детекцией мы исследовали 124 образца околоплодных вод на РНК SARS-CoV-2, ДНК ВПГ, ДНК T.gondii, ДНК ЦМВ. Качественное определение IgG SARS-CoV-2 проводили методом иммуноферментного анализа. Концентрацию IL-6 определяли с помощью многослойного иммуноферментного анализа. Показаниями к выполнению амниоцентеза в 16–18 недель гестации явились возрастной риск по синдрому Дауна или высокий риск по хромосомным болезням, выявленный по результатам комбинированного скрининга I триместра. На COVID-19 инфекцию во время данной беременности указали 17 (13,7 %) женщины. Положительным тест на наличие РНК вируса SARS-CoV-2 был более чем в 40 % случаев, при этом 90 % (45/50) пациенток не подозревали о том, что они перенесли коронавирусную инфекцию. Ни в одном из исследуемых образцов ДНК T.gondii и ЦМВ не была обнаружена. ДНК ВПГ была обнаружена в водах в 1/41 (2,4 %) образце. Концентрация IL-6 в амниотических водах составила 0,5 (0,3–0,91) нг/мл. У беременных без осложненного анамнеза – 0,5 (0,2–0,9) нг/мл, у женщин с перенесенной инфекцией в анамнезе – 0,4 (0,2–0,7) нг/мл. Между собой по содержанию IL-6 анализируемые группы не отличались (U=197,5 p=0,463).

Ключевые слова: беременность, амниоцентез, околоплодные воды, ДНК ЦМВ, ДНК T.gondii, ДНК ВПГ, РНК SARS-CoV-2, Ig G SARS-CoV-2, IL-6

Введение. Трансплацентарное инфицирование плода может привести к его гибели на разных сроках гестации, к преждевременным родам и, как следствие, его недоношенности или задержке внутриутробного развития, а также аномалиям развития. Не смотря на относительно высокую распространенность инфекции плода, у большинства инфицированных беременных новорожденные остаются незараженными. У некоторых детей последствия внутриутробного инфицирования могут проявляться только через несколько месяцев или даже лет после рождения.

В настоящее время наиболее распространенным методом пренатальной диагностики является исследование околоплодных вод (ОВ), полученных при амниоцентезе (АЦ), который впервые был применен в Германии еще в начале 1880-х годов для лечения многоводия, а с середины 20 века для диагностики хромосомных болезней. В последнее десятилетие 20 века появилась возможность использовать метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) для исследования клеток ОВ, что стало прорывом, обеспечивающим более точный, относительно простой и быстрый

результат пренатальной диагностики по сравнению с ранее использовавшимися методами.

Наиболее известные инфекции, которые могут вызвать аномалии у плода – это токсоплазмоз (возбудитель T.gondii), цитомегаловирус (ЦМВ), ветряная оспа, краснуха и парвовирус, реже герпетическая инфекция (ВПГ), которые также можно идентифицировать с помощью исследований ДНК. В настоящее время накоплены в достаточном количестве знания об этих инфекциях, но при этом отсутствуют четкие руководства по тактике ведения беременности при их выявлении. Для специалистов появились возможности применения профилактических терапевтических мероприятий для снижения риска внутриутробного инфицирования, однако еще нет окончательной оценки их эффективности [1, 2].

Обнаружение ДНК T.gondii в ОВ при АЦ с помощью ПЦР методом амплификации в реальном времени в настоящее время рассматривается как наиболее чувствительный, полностью специфичный, безопасный и быстрый метод диагностики внутриутробной инфекции плода. Таким образом, он достоверно представляет собой полную альтернативу другим обычным методам диагностики внутриутробного инфицирования.

Пренатальная диагностика врожденной ЦМВ-инфекции сейчас хорошо освоена. ПЦР на ЦМВ при АЦ является эталонным методом пренатальной диагностики из-за его высокой чувствительности и специфичности [3].

В нашей стране диагностический АЦ на внутриутробные инфекции (токсоплазмоз, ЦМВ) до недавнего времени не использовался и проводился только в рамках научно-исследовательской работы. Это связано с тем, что АЦ является инвазивной процедурой и повышает риск самопроизвольного аборта [4]. Поэтому особенно важно сопоставить риски осложнений диагностических процедур, диагностическую ценность и клиническую значимость исследования.

Во время разгара пандемии SARS-CoV-2 возник вопрос о пренатальном консультировании. К настоящему времени получены доказательства, что вирус способен пересекать плацентарный барьер. Вирус был обнаружен внутри цитотрофобласта и синцитиотрофобласта [5]. Однако эти исследования имели очень малый размер выборки и лишь зарегистрировано несколько случаев врожденной инфекции SARS-CoV-2 (положительный результат ПЦР у новорожденных) [6].

Цель работы: оценить возможность использования диагностического АЦ для подтверждения внутриутробного инфицирования T.gondii, ЦМВ, ВПГ, SARS-CoV-2

Материалы и методы исследования. Для достижения поставленной цели нами было проведено проспективное когортное исследование на присутствие инфекции в ОВ у случайно отобранных 124 беременных женщин, которым был проведен АЦ в государственном учреждении РНПЦ «Мать и дитя» в период с января по октябрь 2022 года. В ходе выполнения данной манипуляции с согласия женщины дополнительно мы отбирали воды для исследования на инфекции.

Методом качественной ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией мы проверили отобранные образцы ОВ на РНК SARS-CoV-2, ДНК ВПГ, ДНК T.gondii, ДНК ЦМВ. Качественное определение IgG SARS-CoV-2 проводили методом иммуноферментного анализа. Концентрацию IL-6 определяли с помощью многослойного иммуноферментного анализа

Показаниями к выполнению АЦ в 16–18 недель гестации явились возрастной риск по синдрому Дауна или высокий риск по хромосомным болезням, выявленный по результатам комбинированного скрининга I триместра.

Перед операцией всех женщин опросили о возможно перенесенной COVID-19 инфекции во время данной беременности, результат ответа зафиксировали в базе данных. На COVID-19 инфекцию во время данной беременности указали 17 (13,7 %) женщин.

Дополнительно нами были изучены результаты исследования на TORCH-инфекции в женской консультации по месту жительства по данным, вписанным в их обменную карту (форма №113/у-07). Было установлено, что у всех беременных отсутствовал риск внутриутробного инфицирования плода по TORCH- инфекциям.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью компьютерной базы данных MS Excel, пакета прикладных программ «Statistica 10.0». Для сравнения двух независимых выборок количественных признаков мы применяли непараметрический Манна-Уитни U-критерий. Различия между величинами считали значимыми при величине ошибки менее 5 % ($p<0,05$).

Результаты исследования и обсуждение. Для использования ОВ, полученных при проведении диагностического АЦ с целью оценки прогноза внутриутробного инфицирования плода у пациенток групп высокого риска, необходимо было ответить на вопрос: может ли быть случайной находкой в ОВ при проведении рутинного АЦ ДНК T.gondii, ЦМВ и ВПГ, РНК SARS-CoV-2, IgG SARS-CoV-2 у женщин с низким риском? Также необходимо было определить возможность использования АЦ для пренатальной диагностики внутриутробного инфицирования плода при COVID-19 или TORCH- инфекции.

В целом, образцы ОВ у 120 (96,8 %) беременных женщин были проанализированы на наличие РНК вируса SARS-CoV-2 и у 74 (59,7 %) на наличие специфических IgG к вирусу SARS-CoV-2, у 41 (33,1 %) на ДНК ВПГ, у 124 (100 %) на ДНК ЦМВ, у 83 (66,9 %) на ДНК T.gondii, у 69 (55,6 %) на IL-6.

Ни в одном из исследуемых образцов ДНК T.gondii и ЦМВ не была обнаружена.

ДНК ВПГ была обнаружена в водах в 1/41 (2,4 %) образце. Течение данной беременности осложнилось перенесенной инфекцией, вызванной ВПГ в виде Herpes labialis.

Таким образом, положительный ПЦР тест на ДНК T.gondii и ЦМВ может быть использован в качестве диагностического критерия фактора риска внутриутробного инфицирования плода у беременных группы высокого риска, установленной по результатам серологического скрининга.

Качественные исследования вод методом ПЦР на наличие РНК вируса SARS-CoV-2 дали положительный результат у 50/121 (41,3 %) беременных. Показатель Ct у положительных образцов варьировал в диапазоне 30,91 – 35,09. Только 5/50 (10 %) женщин отметили в анамнезе COVID-19 во время беременности.

Результаты исследования ОВ, выполненных методом иммуноферментного анализа, показали, что иммуноглобулины G к вирусу SARS-CoV-2 определялись у 15/74 (20,3 %) беременных, при этом только 9/15 (60 %) указали на перенесенную COVID-19 инфекцию во время беременности. У 6/9 беременных, которые имели в анамнезе COVID-19, в водах выявлены были РНК вируса SARS-CoV-2 и IgG SARS-CoV-2.

Таким образом, полученные данные показывают, что SARS-CoV-2 способен проходить через трансплацентарный барьер. В амниотических водах определяются РНК SARS-CoV-2 и IgG SARS-CoV-2 во II триместре беременности, что совпадает с имеющимися литературными данными.

В целом РНК вируса SARS-CoV-2 в ОВ определили более чем в 40 % случаев, при этом 90 % (45/50) пациенток не подозревали о том, что они перенесли коронавирусную инфекцию. Кроме того, мы выявили, что не только РНК вируса, но и специфические IgG были обнаружены в ОВ у беременных женщин, которые не указывали на перенесенную COVID-19 инфекцию во время беременности. Таким образом, учитывая высокую частоту встречаемости РНК вируса SARS-CoV-2 среди беременных в период эпидемии, данное исследование не может быть диагностическим при прогнозировании внутриутробного инфицирования. Однако, принимая во внимание высокую частоту наличия РНК вируса и специфических IgG в ОВ женщин без отягощенного анамнеза, при наличии УЗ и иных признаков внутриутробного инфицирования плода, например, внутрижелудочковые кровооизлияния, необходимо учитывать и возможность перенесенной COVID-19 инфекции. Ниже представлены примеры беременностей, сопровождавшиеся УЗ признаками внутриутробного инфицирования с неблагоприятным исходом на фоне перенесенной COVID-19 инфекции.

Клиническое наблюдение 1. Пациент Л., 23 года, белоруска. Беременность первая, самопроизвольная. Семейный анамнез не отягощен. Сопутствующей хронической патологии не имеется. Во время выполнения скринингового УЗИ II триместра были выявлены признаки внутричерепного кровоизлияния у плода в сроке 19 недель (нельзя было исключить голопрозэнцефалию, гипоплазию мозолистого тела). Проведенное в РНПЦ «Мать и дитя» МРТ исследование головного мозга плода установило признаки внутрижелудочкового кровоизлияния слева (рисунок).

Рисунок – МР (T2W_TSE) изображение головного мозга плода в коронарной плоскости с признаками внутрижелудочкового кровоизлияния слева (указано стрелкой)

При сборе анамнеза выяснено, что в 9–10 недель беременности пациентка перенесла COVID-19 инфекцию, подтвержденную ПЦР. Симптомы заболевания: повышение температуры 38–39,5°С на протяжении 10 дней, сильная слабость, боль в горле.

Учитывая неблагоприятный прогноз для здоровья и жизни плода, беременность прервана по медико-генетическим показаниям. Перед операцией был проведен диагностический АЦ и взяты ОВ на исследования. В амниотических водах было обнаружено РНК SARS-CoV-2.

Проведенный анализ ОВ показал, что вирус SARS-CoV-2 проникает через трансплацентарный барьер. Но какие ткани плода могут быть поражены при инфицировании в малые сроки беременности? И возможно ли провести диагностический поиск в постабортном биологическом материале? Ниже приведен пример беременности, где амниотические воды не исследовались, однако проведено исследование вируса SARS-CoV-2 в разных тканях плода.

Клиническое наблюдение 2. Пациент К., 22 года, белоруска. Беременность первая, самопроизвольная. Семейный анамнез не отягощен. Сопутствующая экстрагенитальная патология – миопия средней степени. УЗИ скрининг I триместра был без особенностей. В 18 недель беременности пациент была госпитализирована в родильный дом с диагнозом преждевременный разрыв плодных оболочек. При проведении в РНПЦ «Мать и дитя» УЗИ установлено: беременность 18 недель 6 дней (по первому дню последней менструации), 16 недель 2 дня (по фетометрии). Задержка роста плода I степени, симметричная форма. Маловодие. Нельзя исключить высокий надрыв плодного пузыря. Отслойка плаценты с образованием гематомы.

При сборе анамнеза было выявлено, что течение настоящей беременности осложнилось перенесенной COVID-19 инфекцией в раннем сроке на 2–3 неделе гестации. Женщина сообщила, что заразилась от мужа (у мужа COVID-19 инфекция была подтверждена ПЦР). Беременной ПЦР диагностику COVID-19 инфекции не проводили. Заболевание у пациентки протекало со следующими симптомами: потеря обоняния, подъем температуры до 38,7°С, ломота в теле. Получала симптоматическое лечение амбулаторно.

В связи с неблагоприятным прогнозом и высоким риском внутриутробного инфицирования с согласия женщины было проведено прерывание беременности, после чего элементы абортуса были переданы на исследование в государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии». Во всех исследуемых тканях (плаценте, плацентарной части пуповины, пуповины из области пупочных колец, секционном материале легкого и секционном материале трахеи) была обнаружена РНК SARS-CoV-2.

Приведенные примеры свидетельствуют в пользу перехода вируса через трансплацентарный барьер в силу сложившихся благоприятных для этого условий. Определение РНК SARS-CoV-2 в плацентарной ткани, как в приведенном нами клиническом наблюдении 2, является доказательством плацентарной инфекции [5]. Таким образом, при диагностике УЗ маркеров внутриутробного инфицирования плода, которые, как правило, малоспецифичны, необходимо проводить прицельный сбор анамнеза по коронавирусной инфекции, и оценивать прогноз для жизни и здоровья плода с учетом этой информации.

Считается, что повышенная концентрация IL-6 в околоплодных водах является критерием, указывающим на высокий риск наступления преждевременных родов как

с наличием поврежденных плодных оболочек, так и без и отражает наличие воспалительного процесса. При изучении мировой литературы выяснилось, что не существует строго регламентированных значений концентраций IL-6 в водах и не определены его значения в зависимости от срока гестации.

Мы провели исследование содержания IL-6 в 69 образцах вод и определили его средние значения в сроке беременности 16–18 недель. Поскольку во всех случаях был собран инфекционный анамнез, условно потенциальный риск инфицирования ОВ имелся у 8/69 (11,6 %) женщин. Эти беременные отметили перенесенную COVID-19 инфекцию. В целом, концентрация IL-6 в амниотических водах составила 0,5 (0,3–0,91) нг/мл. У беременных без осложненного анамнеза – 0,5 (0,2–0,9) нг/мл, у женщин с перенесенной инфекцией в анамнезе – 0,4 (0,2–0,7) нг/мл. Между собой по содержанию IL-6 анализируемые группы не отличались (U=197,5 p=0,463). Полученные нами данные согласуются с данными литературы и отражают отсутствие внутриамниотического воспаления. Так, Leaños-Miranda с соавторами в исследовании ОВ в сроке 29,6±2,5 недель гестации у 302 беременных с угрожающими преждевременными родами с целым плодным пузырем без признаков внутриутробного инфицирования определили содержание IL-6 – 0,6 (0,3–1,0) нг/мл [7].

При оценке акушерских осложнений после проведенного АЦ ни в одном случае не установлено досрочное прерывание беременности.

Выводы: Таким образом, полученные данные показывают, что SARS-CoV-2 способен проникать через трансплацентарный барьер. В амниотических водах контрольной группы определяются РНК SARS-CoV-2 и IgG SARS-CoV-2, что согласуется с имеющимися литературными данными. Учитывая высокую вероятность положительного теста на наличие РНК вируса SARS-CoV-2 в ОВ, при отсутствии информации о перенесенном заболевании во время беременности более чем в 90 % случаев, данное исследование не может быть использовано для прогнозирования внутриутробного инфицирования. Однако анализ ОВ необходимо применять для оценки риска внутриутробного инфицирования T.gondii и ЦМВ, поскольку ни в одном случае в контрольной группе из 124 амниотических вод ДНК T.gondii и ЦМВ не была обнаружена. Нами установлен показатель IL-6 в амниотических водах, который составил 0,5 (0,2–0,9) нг/мл. Данный показатель вряд ли может быть использован для характеристики внутриутробного воспаления, поскольку значимых различий у женщин с перенесенной инфекцией в анамнезе нами не установлено (U=197,5 p=0,463).

Литература

1. Hamilton, S.T., Marschall, M., Rawlinson, W.D. Investigational Antiviral Therapy Models for the Prevention and Treatment of Congenital Cytomegalovirus Infection during Pregnancy / S.T. Hamilton, [et al.] // Antimicrob Agents Chemother, 2020. – 65(1).

2. Peyron, F. Maternal and Congenital Toxoplasmosis: Diagnosis and Treatment Recommendations of a French Multidisciplinary Working Group / F. Peyron [et al.] // Pathogens. – 2019. – 8(1).

3. Enders, M. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in 115 cases: a 5 years' single center experience / M. Enders [et al.] // Prenat Diagn. – 2017. – 37(4): p. 389–398.

4. Прибушеня, О.В. Анализ результатов и отдаленных последствий диагностического амниоцентеза во втором триместре беременности / О.В. Прибушеня [и др.] // Медицинская генетика. – 2006. – 45(3): p. 33–37.

5. Hecht, J.L. SARS-CoV-2 can infect the placenta and is not associated with specific placental histopathology: a series of 19 placentas from COVID-19-positive mothers / J.L. Hecht [et al.] // Mod Pathol. – 2020. – 33(11): p. 2092–2103.

6. Lamouroux, A. Evidence for and against vertical transmission for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 / A. Lamouroux [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2020. – 223(1): p. 91 e1–91 e4.

7. Leaños-Miranda, A. Interleukin-6 in Amniotic Fluid: A Reliable Marker for Adverse Outcomes in Women in Preterm Labor and Intact Membranes / A. Leaños-Miranda [et al.] // Fetal Diagn Ther. – 2021. – 48(4): p. 313–320.

POSSIBILITIES FOR PREDICTING INTRAUTERINE INFECTION WHEN STUDYING AMBIENT FLUID ON TORCH – INFECTIONS AND COVID-19

Yurkevich T.Y.[1], Pribushenya O.V.[1], Gasich E.L.[2]

[1] State institution «Republican Scientific and Practical Center «Mother and child»,
[2] State institution
«Republican Scientific and Practical Center for epidemiology and microbiology»,
Minsk, Republic of Belarus

We examined 124 amniotic fluid samples for SARS-CoV-2 RNA, HSV DNA, T.gondii DNA, CMV DNA using qualitative PCR with hybridization-fluorescence detection. Qualitative determination of SARS-CoV-2 IgG was carried out using enzyme-linked immunosorbent assay. The concentration of IL-6 was determined using a multilayer enzyme-linked immunosorbent assay. Indications for amniocentesis at 16–18 weeks of gestation were an age-related risk for Down syndrome or a high risk for chromosomal diseases identified by the results of combined screening in the first trimester. 17 (13.7 %) women suffered from COVID-19 infection during this pregnancy. The test for the presence of RNA of the SARS-CoV-2 virus was positive in more than 40 % of cases. However, 90 % (45/50) of patients were unaware that they had a coronavirus infection. T. gondii and CMV DNA were not detected in any of the samples examined. HSV DNA was detected in 1/41 (2.4 %) samples. The concentration of IL-6 in amniotic fluid was 0.5 (0.3–0.91) ng/ml. In pregnant women without a complicated history – 0.5 (0.2–0.9) ng/ml, in women with a history of infection – 0.4 (0.2–0.7) ng/ml. The analyzed groups did not differ from each other in IL-6 content (U=197.5 p=0.463).

Keywords: pregnancy, amniocentesis, amniotic fluid, CMV DNA, T.gondii DNA, HSV DNA, SARS-CoV-2 RNA, SARS-CoV-2 Ig G, IL-6.

УДК 616.896-07-053.2

ПРОЯВЛЕНИЯ СИМПТОМОВ РАССТРОЙСТВА АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА В РАННЕМ ВОЗРАСТЕ (ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ)

Артамонова О.В., Девялтовская М.Г.

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

Резюме. Статья представляет собой описание клинического случая проявлений симптомов расстройства аутистического спектра у ребенка раннего возраста. Представленный нами клинический случай демонстрирует связь развития расстройства с множеством патогенетических факторов и подчеркивает важность раннего скрининга.

Ключевые слова: расстройство аутистического спектра, аутизм, ребенок раннего возраста, нарушение развитие нервной системы, ранний скрининг признаков аутизма.

Введение. Расстройство аутистического спектра (РАС) – это расстройство развития нервной системы, характеризующееся нарушением развития речи и невербального общения, неспособностью приобретать социальные навыки и повторяющимся стереотипным поведением.

Распространенность аутизма в течение долгих лет составляла примерно 2–4 случая на 10 000 тысяч населения, и за последние несколько десятилетий возросла до уровня 1 %, что, наиболее вероятно, является следствием расширения критериев установления диагноза [1].

Популяционные данные свидетельствуют о том, что представители мужского пола болеют в 3 раза чаще [2]. Также установлено, что распространенность РАС среди недоношенных детей выше, чем в среднем в популяции. Аналогичная тенденция прослеживается и в случае рождения детей с задержкой внутриутробного развития [3].

Широкий спектр различных по тяжести клинических проявлений РАС возникает уже в раннем детстве, что в очередной раз подчеркивает важность раннего скрининга и делает первичное звено здравоохранения важнейшим ресурсом для его ранней диагностики [4].

Патогенез РАС до конца не изучен, но, как и многие «современные» заболевания, РАС относится к мультифакториальной патологии, ведущую роль в возникновении которой, вероятно, играет генетический фактор [5]. Так, согласно данным систематического обзора коллег из Великобритании, вероятность рождения ребенка с РАС в семьях, где уже имеются случаи РАС у детей, статистически значимо выше [6]. Вместе с тем, несмотря на высокую наследуемость аутизма, до сих пор не обнаружен единый отдельный ген, связанный с заболеванием [7].

Как известно, мозг новорожденного ребенка в течение первых двух лет жизни активно растет, увеличиваясь вдвое к возрасту одного года и затем еще на 35 % от достигнутого к возрасту двух лет. Активный рост мозговой ткани сопровождается интенсивным образованием синаптических связей. Поэтому РАС, согласно одной из наиболее распространенных теорий патофизиологических механизмов возникновения, связывают с нарушениями синоптической передачи нервных импульсов и нарушением нейронных связей [8]. С другой стороны, высокая пластичность мозга в этом возрасте в случае выявления признаков РАС позволяет ему успешно отвечать на проводимые ранние вмешательства, что значительно улучшает последующие прогнозы.

Достоверно диагностировать расстройство можно в возрасте 18–24 месяцев. Средний возраст установления диагноза по всему миру, по данным обзора 2021 года Van't Hof и соавт., составляет 43 месяца [9]. В то же время проспективные лонгитюдные исследования младенцев в возрасте 1 года и младше, которым позже был выставлен диагноз аутизм, указывают на ранние его признаки в этом возрасте и определяют способы прогнозирования еще до постановки диагноза [10].

Диагноз выставляется при наличии симптомов, называемых «триадой Wing», что включает в себя: нарушение социального взаимодействия, утрату коммуникативных способностей и повторяющееся (стереотипное) поведение. Поздняя диагностика оказывает неблагоприятное влияние на течение заболевания, увеличивая риск возникновения коморбидных расстройств, синдрома дефицита внимания и гиперактивности, желудочно-кишечных расстройств, двигательных нарушений и эпилепсии [4].

Клинический случай. Ребенок А., мальчик, родился от второй беременности, 2-ых преждевременных родов в сроке гестации 28 недель путем операции кесарево сечения. Масса тела при рождении составила 485 гр., длина – 24 см. Оценка по шкале Апгар – 8/ИВЛ. Беременность матери протекала на фоне кольпита, маточно-плацентарных нарушений 1а степени, преэклапсии, эссенциальной артериальной гипертензии II степени, хронического пиелонефрита, ожирения II степени. По результатам ультразвукового исследования у плода была диагностирована задержка внутриутробного развития III степени.

Семейный анамнез отягощен: у брата пациента диагностирован детский церебральный паралич, врожденный ихтиоз, отсутствует речь.

Диагноз неонатального периода: инфекция специфическая для перинатального периода, неуточненная (P39.9). Врожденная пневмония (P23). Формирующаяся бронхолегочная дисплазия. Кардиопатия. Функционирующее открытое овальное окно. Аномально расположенная хорда левого желудочка. Энцефалопатия новорожденного тяжелой степени, смешанного генеза. Синдром угнетения центральной нервной системы. Вентрикуломегалия. Гематома левой доли печени. Анемия недоношенного. Экстремально низкая масса тела при рождении. Недоношенность 28 недель. Гипопитуитаризм. Пахово-мошоночная грыжа справа. Паховая грыжа слева. Пупочная грыжа. Ретинопатия недоношенных 2 стадия, состояние после лазерокоагуляции сетчатки.

После оказания первичной реанимационной помощи у пациента А. сохранялась потребность в проведении искусственной вентиляции легких, длительность которой составила 3 месяца. В возрасте 3 месяцев переведен на второй этап выхаживания.

Пациент А. выписан на амбулаторно-поликлинический этап оказания медицинской помощи с диагнозом: бронхолегочная дисплазия, новая форма, тяжелое

течение (P27.1). Малые аномалии развития сердца: добавочная хорда левого желудочка. Дисфункция трикуспидального клапана. Легочная гипертензия. Ретинопатия недоношенных, 2 рубцовая стадия, состояние после лазеркоагуляции сетчатки. Миопический астигматизм. Сходящееся косоглазие. Мочекаменная болезнь. Камень правой почки. Энцефалопатия новорожденного тяжелой степени, смешанного генеза. Белково-энергетическая недостаточность. До момента текущей госпитализации проходил неоднократно стационарное лечение по поводу энцефалопатии новорожденного тяжелой степени, задержки темпов развития, бронхолегочной дисплазии, мочекаменной болезни, пневмонии, инфекции COVID-19.

На момент поступления мать предъявляла жалобы на задержку общего развития, задержку речевого развития, общее беспокойство, постоянный крик во время бодрствования, плохой набор веса, отсутствие навыка жевания (пьет только при заливании шприцем), запоры.

Антропометрические показатели. На момент осмотра: возраст 1 год 11месяцев: вес – 7800 грамов (ниже 3 перцентиля), рост – 80 см (90-й перцентиль), окружность головы – 44.5 см (3-й перцентиль), окружность груди – 44.5 см (ниже 3 перцентиля). Физическое развитие низкое, дисгармоничное с недобором веса и узкой грудной клеткой. Белково-энергетическая недостаточность III степени. Имеются черепно-лицевые дисморфизмы (тригонэнцефалия, гипотелоризм, асимметрия лица).

Функции грубой моторики. Самостоятельно не садится, не ползает, может недолго стоять на четвереньках, недолго сидит в стуле для кормления. Активно перемещается по горизонтальной плоскости путем отталкивания плечевым поясом от поверхности, на которой лежит, червеобразно извиваясь туловищем. На руках у матери и бабушки удерживает устойчивую позу. Самостоятельно переворачивается со спины на живот и с живота на спину.

Мелкая моторика. Игрушку, предложенную матерью либо бабушкой, берет, применяя щипцовый захват, удерживает, перекладывает из одной руки в другую. При наличии мотивации обнимает мать, закрывает лицо пеленкой. К игрушке, предложенной не матерью, а врачом или другим лицом, не проявляет интерес, не тянется. Отказывается от игровых контактов. Имеются стереотипные движения рук, проявляющееся преимущественно при беспокойстве.

Перцепция. За игрушкой, перемещаемой мамой либо бабушкой, следит, звук локализует, различает близких и чужих. В положении на спине, лежа на горизонтальной поверхности, и при перемещении за пределы больничной палаты демонстрирует негативное реагирование в виде громкого крика, переходящего в визг.

Довербальное и вербальное развитие. Со слов матери говорит несколько слов («мама», «баба»). При неоднократном наблюдении за ребенком врачом звуков и слов не зафиксировано. Вопрос «Где?» – не понимает. На собственное имя не реагирует. Мать указывает на откат в речевом развитии в возрасте 1 года. Негативную реакцию выражает громким пронзительным криком.

Социальное развитие. Смеха и улыбки в ответ на контакт с врачом либо матерью у ребенка не зафиксировано. Проявляется негативное реагирование на осмотр и присутствие «чужих» в лечебной палате. Состояние эмоционального комфорта наблюдается во время нахождения на руках у мамы. При приближении других лиц на расстояние менее 2–3 метров проявляет отчетливый страх в виде громкого пронзительного крика, переходящего в визг. Спокойно реагирует на присутствие посторонних в палате на расстоянии более 3 метров в течение 5–7 минут, затем

демонстрирует беспокойство и повторяющееся поведение – целенаправленно закрывает лицо руками либо пеленкой, отгораживаясь от внешнего мира, выгибается грудным отделом позвоночника, продвигаясь от источника беспокойства, червеобразно извиваясь (рисунок 1).

Рисунок 1– Негативная реакция на контакт

У ребенка имеется тяжелая коморбидная патология, включающая широкий спектр заболеваний, возникших в перинатальном периоде.

Нейровизуализация. По данным нейросонографии, в возрасте 9 месяцев патологии не выявлено, имеются признаки незрелости. Магнитно-резонансная томография головного мозга, выполненная в возрасте 2 лет, также не выявила признаков патологических изменений головного мозга.

Консультирован врачом-пульмонологом. Заключение: бронхолегочная дисплазия, новая форма тяжелой степени тяжести, ремиссия.

Заключение детского врача-кардиоревматолога: малые аномалии развития сердца (добавочная хорда левого желудочка). Дисфункция трикуспидального клапана. Легочная гипертензия. Недостаточность кровообращения.

Консультация врача-уролога: мочекаменная болезнь. Камень правой почки. Стент левого мочеточника. Баланопостит.

Осмотр врача-гастроэнтеролога: Хронический запор. Гипертрансаминаземия неуточненная. Белково-энергетическая недостаточность III степени.

Неоднократные осморты врача-генетика на сегодняшний момент не выявили наличие генетических либо хромосомных заболеваний. Набраны образцы крови для исследования в отношении болезни Помпе (одна из форм лизосомных болезней накопления, характеризующаяся нарушением процессов расщепления гликогена в нервных и мышечных клетках), рекомендовано наблюдение в отношении моногенной патологии.

Обсуждение и заключение. Сложность диагностики РАС заключается не только в многообразии форм данной патологии, но и в схожести с синдромальной картиной умственной отсталости, синдромом дефицита внимания и гиперактивности, тиков, нарушений сна и желудочно-кишечных расстройств. Учитывая интенсивный рост ребенка раннего возраста, даже незначительные отклонения от нормативного развития,

упущенные на ранних стадиях, могут со временем нарастать и приводить к более серьезным нарушениям. Наличие сложности в обработке потока информации из внешней среды и отсутствие мотивации к познавательной деятельности мешает ребенку с РАС осваивать новые навыки, отражаясь на развитии моторных и психоречевых навыков, а также препятствуя социальному взаимодействию. Ранний скрининг предикторов аутизма у младенцев позволяет своевременно заподозрить отклонения в нервно-психическом развитии и составить план лечебных и коррекционных мероприятий.

Примечание. Этическое одобрение: от семьи пациента получено информированное согласие на публикацию клинического случая и сопроводительных изображений.

Вклад авторов: авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Michael, R. Some of the complexities involved in gene-environment interplay / R. Michael // International Journal of Epidemiology. – 2015. –Vol. 44. – P. 1128–1129.
2. Loomes, R. What is the male-to-female ratio in autism spectrum disorder? A systematic review and meta-analysis / R. Loomes, L. Hull, W. P. L. Mandy // Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. – 2017. – T. 56. – №. 6. – P. 466–474.
3. Agrawal, S. Prevalence of autism spectrum disorder in preterm infants: a meta-analysis / S. Agrawal [et al.] // Pediatrics. – 2018. – №. 3. – P. 142–143.
4. American Psychiatric Association. DSM-5 Diagnostic Classification. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. American Psychiatric Association. – 2019.
5. Mandy, W. Annual research review: The role of the environment in the developmental psychopathology of autism spectrum condition / W. Mandy, M. & Lai // Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines. – 2016. – № 57(3). – P. 271–292.
6. Richards, C. Prevalence of autism spectrum disorder phenomenology in genetic disorders: a systematic review and meta-analysis / C. Richards [et al.] // The Lancet Psychiatry. – 2015. –№. 10. – P. 909– 916.
7. Chaste, P. Genome-wide Association Study of Autism Using the Simons Simplex Collection: Does Reducing Phenotypic Heterogeneity in Autism Increase Genetic Homogeneity? / P. Chaste [et al.] // Biological Psychiatry. – 2015. – 77(9). – P. 775–784.
8. Zou, M. Role of the endocannabinoid system in neurological disorders / M. Zou [et al.] // Int J Dev Neurosci. – 2019. – P. 95–102.
9. Van ’t Hof, M. Age at autism spectrum disorder diagnosis: a systematic review and meta-analysis from 2012 to 2019 / M. Van ’t Hof [et al.] // Autism. – 2021. – 25 (4). – P. 862–873.
10. Dawson, G. Prediction of autism in infants: progress and challenges / G. Dawson, A.D. Rieder, M.H. Johnson // The Lancet. Neurology. – 2023. – 22(3). – P. 244–254.

MANIFESTATIONS OF AUTISM SPECTRUM DISORDER SYMPTOMS IN AN EARLY AGE (CASE REPORT)

Artamonava V.V., Devialtovskaya M. G

State institution «Republican Scientific and Practical Centre «Mother and Child», Minsk, Republic of Belarus

The article represents a description of case history autism spectrum disorder and its early symptoms in a young child. The case we present demonstrates the occurrence of a disorder in a child who had a bunch of pathogenetic factors and point out the importance of early screening methods.

Keywords: Autism spectrum disorders, diagnosis; early identification; screening, neurodevelopmental disorders, young children.

Поступила 08.09.2023

УДК 612.438-053.2:612.017.1

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТИМУСА У ДЕТЕЙ

Артамонова О.В., Девялтовская М.Г., Санковец Д.Н.

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

Резюме. Статья представляет собой обзор литературы о роли тимуса у детей. Отображены основные вопросы эмбриологии, гистологии и функциональной активности вилочковой железы. Отдельное внимание уделено поиску причинно-следственных связей между размерами тимуса и восприимчивостью к инфекционным процессам. Рассмотрены актуальные аспекты продолжающихся научных исследований в этой области.

Ключевые слова: тимус, дети, иммунитет.

Эмбриология, гистология и функциональная активность. Тимус (вилочковая железа) – лимфоэпителиальный орган, расположенный загрудинно в верхнем средостении и состоящий из двух долей. Плотная соединительнотканная капсула, покрывающая орган, делит его на многочисленные неполные дольки.

Гистологически каждая долька тимуса представлена корковым и мозговым веществом, в свою очередь, каждое из них состоит из популяции различных клеток: эпителиальных, мезенхимальных, эндотелиальных и дендритных [1]. Развитие тимуса начинается на ранних стадиях онтогенеза и завершается примерно к 16–20 неделе беременности, при этом размер вилочковой железы не зависит ни от пола, ни от количества плодов [2, 3].

Тимус как первичный лимфатический орган отвечает за развитие и дифференцировку Т-лимфоцитов из гемопоэтических клеток-предшественников. Развитие Т-клеток является сложным процессом, регулируемым множеством факторов [4]. Конечным продуктом этих преобразований является высокоселективный набор Т-клеток, представленный популяцией эффекторных (CD4+ «хелперов», CD8+ «киллеров») и регуляторных (Treg-клеток «супрессоров») клеток, которые экспортируются в периферическую иммунную систему через сосудистую сеть [5]. После экспорта из вилочковой железы наивные Т-клетки (не имевшие контакта с антигеном) заселяют множественные вторичные лимфоидные органы, включая селезенку, кишечник и лимфатические узлы. Эти клетки активируются антигенами, что приводит к пролиферации и дифференцировке Т-клеток в эффекторные клетки. Эффекторные клетки способны мигрировать в различные участки тканей для встречи с патогеном. Различные типы Т-клеток-эффекторов выполняют множество функции, среди которых усиление воспалительных реакций, клеточно-опосредованная прямая цитотоксичность в отношении клеток, инфицированных вирусом или опухолевых клеток, а также участие в дифференцировке В-клеток. Таким образом, Т-клетки необходимы для большинства аспектов адаптивного иммунитета [6]. Производство Т-клеток имеет решающее значение во время роста и развития плода, а также на ранних этапах внеутробной жизни, что подтверждается данными о значимой роли Т-клеток в поддержании гомеостаза кишечника. Так, дисбаланс между «эффекторами»

и «регуляторами» может повлиять на контроль воспаления в области желудочно-кишечного тракта, потенциально приводя к повышению уровня провоспалительных маркеров [7].

Причиной нарушения структуры и функции тимуса могут являться старение, стресс, а также медицинские вмешательства различного характера (тимэктомия, химиотерапия, лучевая терапия). Особенность тимуса заключается в его свойстве подвергаться выраженным изменениям, претерпевая атрофию (инволюцию). Потеря эпителиального компонента с постепенным замещением его клетками жировой ткани приводит к снижению эффективной пролиферации Т-клеток и снижению миграции наивных Т-клеток [8].

Тимус достигает своего максимального размера и функции в течение первого года жизни, после чего начинается процесс инволюции. При этом быстрый характер снижения его функциональной активности в период от 1 до 8 лет сменяется в старшем возрасте более постепенными изменениями [9]. Возрастная атрофия тимуса сопровождается снижением экспорта наивных Т-лимфоцитов на периферию и сокращением количества Т-клеточных рецепторов [10]. Существует этиологическая связь между снижением эффективности функционирования иммунной системы, с одной стороны, и ростом числа инфекционных заболеваний (в том числе оппортунистических), аутоиммунных процессов и онкологической патологии, с другой. Использование математической модели выявило, что возрастное снижение выработки Т-клеток, вызванное инволюцией тимуса, является основным фактором риска развития многих видов рака и инфекционных заболеваний [11]. В то же время необходимо заметить, что увеличение доли аутоантител имеет минимальное влияние на организм здорового ребенка и далеко не всегда приводит к усилению аутоиммунных реакций [12].

Патология плода и новорожденного. Патологическая инволюция тимуса является актуальным предметом исследования. Плод, внутриутробно испытывающий стресс, подвергается влиянию провоспалительных цитокинов и глюкокортикоидов, которые обладают тимолитическим эффектом. Последствиями такого воздействия становится снижение размеров вилочковой железы, выявляемое с помощью методов визуализации [13].

Изучению размеров тимуса плода посвящено множество работ. В литературе описана взаимосвязь между патологией матери (диабет, ревматические заболевания, преждевременные роды, плацентарная недостаточность) и размером вилочковой железы плода [14, 15]. Также имеются многочисленные подтверждения взаимосвязи между сниженными размерами тимуса у плода и высоким риском развития преждевременного разрыва плодных оболочек, хориоамнионита, неонатального сепсиса [16, 17]. Высвобождение провоспалительных цитокинов во время внутриутробного развития способствует повреждению тимуса, в то же время тимус не является единственным органом-мишенью для провоспалительных цитокинов. Исследование J.D. Kuban и соавт. в 2006 г показало, что у недоношенных детей со сроком гестации менее 28 недель признаки повреждения белого вещества головного мозга встречались чаще в группе младенцев с более ранним началом инволюции тимуса [18]. Изучение такой часто встречающейся патологии недоношенных новорожденных детей, как бронхолегочная дисплазия, выявило, что маленький тимус, обнаруженный на рентгенограмме грудной клетки, является предиктором развития бронхолегочной дисплазии у детей с очень низкой массой тела при рождении [19].

В ходе дальнейшего исследования этого вопроса в лабораторных условиях установлено, что потенциальной причиной преждевременной инволюции вилочковой железы и последовательного развития бронхолегочной дисплазии является истощение так называемых «клеток-сиделок» (кортикальные эпителиальные клетки, которые играют важную роль в регуляции дифференцировки Т-клеток). Дефицит этих клеток приводит к образованию аутореактивных лимфоцитов, которые могут способствовать повреждению легочной ткани, внося значимый вклад в развитие бронхолегочной дисплазии [20, 21].

Уменьшенный объем тимуса у плода является предиктором самопроизвольных преждевременных родов и может рассматриваться в качестве маркера течения системного фетального воспалительного ответа (СФВО) (fetal inflammatory response syndrome – FIRS) [22]. При этом у новорожденных с пренатально установленным диагнозом СФВО в постнатальном периоде отмечалось повышение уровня провоспалительных цитокинов и уменьшение размеров тимуса при рентгенографии, что, по всей видимости, является результатом неспецифического стероид-опосредованного ответа на инфекцию [23].

Назначение стероидов во время беременности с целью ускорения созревания легких плода и профилактики развития дыхательных нарушений также влияет на функцию вилочковой железы. Установлено, что в образцах пуповинной крови недоношенных младенцев, получавших антенатально бетаметазон, повышается активность естественных клеток-киллеров [24].

В то же время отсутствие значимого роста инфекций после тимэктомии в неонатальном периоде может быть объяснено врожденным присутствием наивных Т-лимфоцитов, что подтверждается необходимостью назначения длительной иммуносупрессивной терапии пациентам, подвергшимся тимэктомии в связи с трансплантацией сердца [25]. Напротив, при врожденной аплазии тимуса в случае полного синдрома Ди Джорджи (complete Di George syndrome) отсутствие или ограничение популяции наивных Т-лимфоцитов при рождении предрасполагает пациентов к значительному нарушению адаптивного иммунитета, способствуя развитию в младенчестве тяжелой персистирующей инфекции [26].

Принято считать, что иммунная система недоношенных новорожденных менее развита, чем доношенных, однако актуальные данные о фактическом размере субпопуляций лимфоцитов у недоношенных детей носят ограниченный характер, а об особенностях созревания этих субпопуляций в течение первых месяцев после преждевременных родов известно еще меньше. В 2011 в Нидерландах было проведено проспективное лонгитудинальное исследование с целью оценить развитие субпопуляций лимфоцитов у недоношенных детей в течение первых 3 месяцев после рождения. В исследование были включены 38 недоношенных новорожденных, у которых были взяты образцы крови в возрасте 1, 6 недель и 3 месяца. Данные были сопоставлены с результатами последующего наблюдения здоровых доношенных новорожденных и отдельных выборок, взятых у детей школьного возраста и взрослых. В результате исследования обнаружена сходная картина развития субпопуляций лимфоцитов у доношенных и недоношенных детей. На основании полученной информации был сделан вывод о том, что иммунная система недоношенных новорожденных способна генерировать выброс наивных Т- и В-лимфоцитов из тимуса и костного мозга в течение того же промежутка времени после начала постнатальной антигенной стимуляции, что и иммунная система доношенных новорожденных [27].

Стойкое снижение количества клеток у более недоношенных детей предполагает, что их иммунная система еще не полностью развита, и ей требуется больше времени, чтобы догнать доношенных детей, и сроки, когда это произойдет, в настоящее время остаются невыясненными [27, 28, 29].

Визуализация тимуса. С учетом значимой роли тимуса в организме важным инструментом диагностики с целью дальнейшей оценки функционального статуса является визуализация. Визуализировать тимус можно с помощью методов ультразвуковой, лучевой диагностики, а также методом магнитно-резонансной томографии. Методом выбора в неонатальной популяции является ультразвуковая диагностика (УЗИ). Широкораспространенная, неинвазивная, безрадиационная методика незаменима для новорожденных с признаками расширения средостения ввиду частичного окостенения стернальных сегментов, реберных хрящей и гомогенной эхоструктуры увеличенной вилочковой железы, создающей акустическое окно. Тимус расположен в средостении. Спереди железа интимно прилежит к задней поверхности грудины, повторяя ее контуры. Задняя поверхность тимуса, вследствие огибания магистральных артерий и верхней полой вены, при УЗИ имеет волнистую границу. Вилочковая железа представляет собой гомогенную мягкую ткань по эхогенности близкую ткани щитовидной железы с включениями точечной эхогенности. Миграция тимуса в ходе эмбриогенеза из 3-го и 4-го жаберного мешка переднего средостения определяет локализацию эктопической ткани вилочковой железы на любом участке этого пути, часто проявляясь в виде образований на шее [30].

Несмотря на многообразие существующих подходов в определении объема и массы вилочковой железы в нашей стране для этих целей используют формулы, выведенные эмпирическим путем Кулагиной Н.Н. (2007 г.) [31]:

$M_{тимуса} = M_{левой\ доли} + M_{правой\ доли}$;

$M_{доли} = A * B * C * 0{,}704$;

$V_{тимуса} = V_{левой\ доли} + V_{правой\ доли}$;

$V_{доли} = A * B * C * 0{,}523$;

где: A – ширина доли (см), B – длина доли (см), C – толщина доли (см), M – масса, V – объем, 0,704 – коэффициент пересчета линейных размеров на массу, 0,523 – коэффициент пересчета линейных размеров на объем. Отношение массы вилочковой железы к массе тела ребенка, выраженное в процентах, носит название тимический индекс (ТИ) и служит для учета влияния веса ребенка на последующую оценку результатов. Оценка размеров вилочковой железы проводится путем сравнения его ТИ с нормативными центильными таблицами, разработанными на основании обследования клинически здоровых детей раннего возраста [32]. В то же время для оценки антропометрических показателей тимуса новорожденных детей в РФ используется следующий норматив: верхняя граница нормы соотношения объема органа к массе тела для доношенных детей составляет 1/300 (или 0,3 %) от массы тела ребенка [33].

Размер имеет значение? Проведенное в 2002 году исследование тимуса у детей с низкой массой тела при рождении выявило наличие зависимости между его размерами и выживаемостью. В этих исследованиях изучался тимический индекс (TI – thymic index), исчисляемый как произведение наибольшего поперечного и продольного размеров вилочковой железы, измеренного в ходе УЗИ [34]. Изучение размеров вилочковой железы в когорте детей в возрасте 6 месяцев также показало, что маленький размер тимуса являлся сильным и независимым фактором риска развития летального исхода (ОР = 0,31; 95 % ДИ = 0,18 – 0,52) [35]. Изучение значения ТИ

у доношенных детей выявили индивидуальные различия в течение первого года жизни. Так, по мнению отечественных и зарубежных коллег, индекс растет с рождения до 6–8 месяцев, а затем снижается до устойчивого показателя к году жизни и до 2 лет размер остается стабильным [35, 36, 31]. По данным Birk. N. и соавт. (2017 г.), абсолютное количество эффекторных клеток тимуса новорожденного ребенка находится в прямой зависимости от величины ТИ, при этом наиболее значимая положительная корреляция наблюдалась для лимфоцитов и ТИ при условии поправки на вес ребенка, что очередной раз указывает на наличие взаимосвязи между размером тимуса и функциональном состоянии иммунной системы [37]. Однако, как известно, термин «взаимосвязь» нельзя отождествлять с «причинно-следственной связью», и заголовок «Размер тимуса и риск инфекции» в этом отношении не является исключением. С другой стороны, пренебрегать информацией о наличии такой взаимосвязи клиницисты также не должны, несмотря на то, что количество исследований, ставящих под сомнение постулат «размер тимуса новорожденного – предиктор будущего состояние здоровья», с течением времени не уменьшается. Ярким примером служит работа наших коллег из Дании, целью которой являлось изучение характера роста тимуса у недоношенных детей. Установлено, что при рождении медиана ТИ у доношенных и недоношенных детей составляла 11,8 и 5,2 соответственно, а уже при выписке величина ТИ у недоношенных пациентов (в постконцептуальном возрасте 36–41 неделя) статистически значимо не различалась с таковой у доношенных детей при рождении: 10,0 против 11,8 (p=0,220). Весьма интересным представляется тот факт, что несмотря на отрицательную взаимосвязь между уровнем ТИ и частотой инфекционной патологии у недоношенных детей на этапе отделения реанимации (p<0,010), сохраняющуюся в течении первых 3 месяцев тенденцию к большему числу эпизодов инфекции (p=0,002), недоношенные новорожденные в дальнейшем были менее подвержены инфекции, чем доношенные (p=0,002). При этом медиана ТИ у недоношенных и доношенных детей в возрасте 1 года составила 21,1 и 17,3 соответственно, p=0,410 [38]. Таким образом, недоношенность, вероятнее всего, не оказывает долгосрочного влияния на функцию клеточного иммунитета.

Заключение. В статье представлен обзор литературы об особенностях роли тимуса у детей. Отображены основные вопросы эмбриологии, гистологии и функциональной активности вилочковой железы. Вилочковая железа является средой для дифференцировки и отбора Т-лимфоцитов. Роль тимуса в иммунной системе человека после рождения продолжает активно изучаться. Считается, что строма тимуса после первого года жизни начинает свою инволюцию и с возрастом снижает способность к генерации новых Т-лимфоцитов. Ряд исследований показал, что на размер тимуса в младенчестве влияет целый ряд внешних факторов (инфекции, дефицит питания, наличие или отсутствие грудного вскармливания, факторы окружающей среды). Вместе с тем вопрос о наличии прямой причинно-следственной связи между размерами тимуса и восприимчивости к инфекционным процессам все еще открыт.

Безусловно, ультразвуковое исследование вилочковой железы с использованием ТИ играет важную роль в оценке ее развития. Вместе с тем разработка актуальных ультразвуковых номограмм вилочковой железы, на наш взгляд, может стать полезным и эффективным дополнением, особенно при наличии различных графиков роста, как,

например, в случае с пациентами с задержкой внутриутробного роста, новорожденными с экстремальной и очень низкой массой тела при рождении.

Литература

1. Gordon, J. Mechanisms of thymus organogenesis and morphogenesis / J. Gordon, N.R. Manley // Developmen. – 2011. – Vol. 138(18). – P.3865–3878.

2. Gaméz, F. Fetal thymus size in uncomplicated twin and singleton pregnancies / F. Gaméz [et al.] // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2010. – Vol. 36. – P.302– 307.

3. De Leon-Luis, J. Sonographic measurement of the thymus in male and female fetuses / J. De Leon-Luis [et al.] // Ultrasound Med. – 2009. – Vol. 28. – P.43– 48.

4. Hosokawa, H. How transcription factors drive choice of T cell fate / H. Hosokawa, E.V. Rothenberg // Nat Rev Immunol. – 2021. – Vol. 21. – P.162–176.

5. Duah, M. Thymus Degeneration and Regeneration / M. Duah [et al.] // Frontiers in immunology. – 2021. – Vol. 12. – P.62–70.

6. Kumar, B. Human T Cell Development, Localization, and Function throughout Life / B. Kumar // Immunity. – 2018. – Vol.48(2). – P.202–213.

7. Zegarra-Ruiz, D. Thymic development of gut-microbiota-specific T cells / D. Zegarra-Ruiz [et al.] // Nature. – 2021. – Vol. 594(7863). – P.413–414.

8. Chen, T. Developmental origins of inflammatory and immune diseases / T. Chen [et al.] // Molecular human reproduction. – 2016. – Vol. 22(8). – P.858–865.

9. Bains, I. Quantifying thymic export: combining models of naive T cell proliferation and TCR excision circle dynamics gives an explicit measure of thymic output / I. Bains [et al.] // Immunol. – 2009. – Vol. 183. – P.329–4336.

10. Lepletier, A. Inflammation and thymus ageing / A. Lepletier, A. Alsharif, A.P. Chidgey // Front Horm Res. – 2017. – Vol. 48. – P.19–36.

11. Palmer, S. Thymic involution and rising disease incidence with age / S. Palmer [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2018. – Vol. 115(8). – P.1883– 1888.

12. Watad, A. Autoimmunity in the elderly: insights from basic science and clinics – a mini-review / A. Watad [et al.] // Gerontology. – 2017. – Vol. 63. – P.515–523.

13. Di Naro, E. Fetal thymic involution: a sonographic marker of the fetal inflammatory response syndrome / E. Di Naro [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2006. – Vol.194 (1). – P.153–159.

14. Borgelt, J.M. Assessment of first-trimester thymus size and correlation with maternal diseases and fetal outcome / J.M. Borgelt [et al.] // Acta Obstet Gynecol Scand. – 2016. – Vol. 95(2). – P210–216.

15. Takeno, M.A. Fetal thymus in growth-restricted fetuses due to placental insufficiency / M.A. Takeno, R.N.Y. Nomura // Revista da Associacao Medica Brasileira. – 2023. – Vol. 69(1). – P.136–141.

16. Caissutti, C. Small fetal thymus and adverse obstetrical outcome: a systematic review and a meta-analysis / C. Caissutti [et al.] // Acta Obstet Gynecol Scand. – 2018. – Feb. 97(2). – P.111–121.

17. Musilova, I. Ultrasound measurement of the transverse diameter of the fetal thymus in pregnancies complicated by the preterm prelabor rupture of membranes / I. Musilova [et al.] // Clin Ultrasound. – 2013. – P.283–289.

18. Kuban, J.D. Thymus involution and cerebral white matter damage in extremely low gestational age neonates / J.D. Kuban, E.N. Allred, A. Leviton // Biol Neonate. – 2006. – P.252–257.

19. De Felice, C. Small thymus at birth: a predictive radiographic sign of bronchopulmonary dysplasia / C. De Felice [et al.] // Pediatrics. – 2002. – P.386–388.

20. Rosen, D. Accelerated thymic maturation and autoreactive T cells in bronchopulmonary dysplasia / D. Rosen [et al.] // Am J Respir Crit Care. – 2006. – Vol.174(1). – P.75–83.

21. Reis, M. Mesenchymal Stromal Cell-Derived Extracellular Vesicles Restore Thymic Architecture and T Cell Function Disrupted by Neonatal Hyperoxia / M. Reis [et al.] // Frontiers in immunology. – 2021. – Vol. 12.

22. Story, L. Antenatal thymus volumes in fetuses that delivered <32 weeks' gestation: An MRI pilot study / L. Story [et al.] // Acta Obstet Gynecol Scand. – 2021. – Jun. 100(6). – P.1040–1050.

23. De Felice, C. Small thymus in very low birth weight infants born to mothers with subclinical chorioamnionitis / C. De Felice [et al.] // J Pediatr. – 1999. – P.384 – 386.

24. Kavelaars, A. Altered immune function in human newborns after prenatal administration of bethamethasone: enhanced natural killer cell activity and decreased T cell proliferation in cord blood / A. Kavelaars [et al.] // Pediatr Res. – 1999. – P.306 – 312.

25. Deya-Martinez, A. Neonatal thymectomy in children-accelerating the immunologic clock? / A. Deya-Martinez, A.M., Flinn, A.R. Gennery // Allergy Clin Immunol. – 2020. – P.236–243.

26. Giardino, G. Clinical and immunological features in a cohort of patients with partial digeorge syndrome followed at a single center / G. Giardino [et al.] // Blood. – 2019. – P.2586–2596.

27. Walker, J.C. Development of lymphocyte subpopulations in preterm infants / J.C. Walker [et al.] // Scandinavian journal of immunology. – 2011. – Vol. 73(1). – P.53–58.

28. Симченко, А.В. Взаимосвязь между размерами вилочковой железы и клеточным иммунитетом у детей, рожденных от матерей с трансплантированными органами и тканями / А.В. Симченко, М.Г Девялтовская, О.В. Шалькевич, Д.А. Крамко // Сборник научных трудов “Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности”. – 2019. – №12. – С.324 – 328.

29. Козловский, Д.А., Девялтовская, М.Г., Терешкович, Н.В. Недоношенные дети: клинико-лабораторные параллели / Д.А. Козловский, М.Г. Девялтовская, Н.В. Терешкович // Сборник научных трудов “Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности”. – 2022. – №15. – С.336–340.

30. Bayramoglu, Z. Normative values of thymus in healthy children; stiffness by shear wave elastography / Z. Bayramoglu [et al.] // Diagn Interv Radiol. – 2020. – Mar.26(2). – P.147–152.

31. Кулагина, Н.Н. Вилочковая железа у детей раннего возраста в норме и при патологических состояниях по данным ультразвукового исследования: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.Н. Кулагина. – 2007.

32. Ластовка, И.Н. Оценка вилочковой железы у новорожденных по данным ультразвукового исследования / И.Н. Ластовка, Матвеев В.А. // Проблемы здоровья и экологии. –2007. – С.38–42.

33. Ультразвуковые методы исследования в педиатрии (методика проведения и возрастные нормативы): методические рекомендации / сост. А.И. Гуревич [и др.] // Серия «Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики». – Вып. 26. – 2-е изд., перераб. И доп. – М.: ГБУЗ «НПКЦ дит ДЗМ», 2020. – 54 с.

34. Aaby, P. Thymus size at birth is associated with infant mortality: a community study from Guinea-Bissau / P. Aaby [et al.] // Acta Paediatr. – 2002. – Vol. 91. – P.698–703.

35. Garly, M.L. Thymus size at 6 months of age and subsequent child mortality / M.L. Garly [et al.] // J Pediatr. – 2008. – Vol. 153. – P.683– 688.

36. Yekeler, E. Analysis of the Thymus in 151 healthy infants from 0 to 2 years of age / E. Yekeler [et al.] // J Ultrasound Med. –2004. – Vol. 23. – P.1321–1326.

37. Birk, N. Bacillus Calmette-Guérin vaccination, thymic size, and thymic output in healthy newborns / N. Birk [et al.] // Pediatr Re. – 2017. – Vol.81. – P.873–880.

38. Jeppesen, D.L. Low thymic size in preterm infants in the neonatal intensive care unit, a possible marker of infection? A prospective study from birth to 1 year of age / D.L. Jeppesen [et al.] // Acta Paediatr. – 2011. – Oct.100(10). – P.1319–1325.

MORPHOFUNCTIONAL FEATURES OF THE THYMUS IN CHILDREN

Artamonova V.V., Devialtovskaya M. G., Sankovets D. N.

State institution «Republican Scientific and Practical Centre «Mother and Child», Minsk, Republic of Belarus

The article represents a literature review of the thymus role in children. There are displayed the main issues of embryology, histology and functional activity of the thymus. Special attention is paid to correlation between the thymus size and susceptibility to infectious processes. There are considered current issues of ongoing research in this area.

Keywords: thymus, children, immunity.

Поступила 13.10.2023

УДК 616.366-003.7-053.31

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ У РЕБЕНКА ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

Артемчик Т.А., Гулевич А.С., Чернюк Д.А.

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

Резюме. В данной статье представлен клинический случай мальчика 2-х месяцев с желчнокаменной болезнью. Описана клиническая картина заболевания, представлены данные лабораторных и инструментальных методов исследования, определен метод лечения и исход заболевания.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, дети первого года жизни, симптомы.

Введение. Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) очень редкое заболевание в детском возрасте. У новорожденных и младенцев регистрировались единичные случаи [1, 3]. В последние годы отмечается «омоложение» ЖКБ у взрослых и значительный рост заболеваемости у детей раннего возраста около – 1 % [2]. Причинами образования камней желчного пузыря у детей грудного возраста являются: недоношенность, наследственность, длительное парентеральное питание, искусственная вентиляция легких, использование в лечении цефалоспоринов III–IV поколения и диуретиков (фурасемид), гемолитические нарушения, врожденные аномалии желчевыводящих путей. У детей ЖКБ протекает часто бессимптомно, но могут беспокоить диспепсические симптомы, коликообразные боли и желтуха [4].

Цель: представить клинический случай ЖКБ у ребенка грудного возраста.

Материалы и методы. Проведен анализ истории болезни ребенка грудного возраста, госпитализированного по поводу желтухи. Диагностика заболевания и контроль за лечением осуществлялись на основе клинико-лабораторных данных, картины ультразвукового исследования и данных МРТ.

Результаты и их обсуждение. Ребенок (мальчик) родился от первых срочных родов в сроке 40 недель, оценка по шкале Апгар 8/8 баллов. Масса тела при рождении 3600 г, длина тела – 53 см. Беременность у матери протекала на фоне ОРИ во втором триместре. Роды – без осложнений. Ранний неонатальный период протекал без особенностей, ребенок находился на грудном вскармливании. За месяц прибавка массы тела составила 1200 г.

Известно, что у матери в 14 лет выполнена холецистэктомия по причине ЖКБ, дядя по линии отца имеет синдром Жильбера, отец здоров.

В возрасте 40 дней ребенок стал беспокойным, отказывался от груди, срыгивал, появился «жирный» кашицеобразный стул без патологических примесей 2–3 раза в день. Ребенок обследован амбулаторно и общие анализы крови и мочи были в пределах нормы. В копрограмме – признаки стеатореи, pH кала 5,0. На УЗИ органов брюшной полости (ОБП) выявлены гепатомегалия и признаки сладжа в желчном пузыре. Ребенку были назначены урсодезоксихолевая кислота и лактазар.

Через месяц у ребенка появилась желтушность кожных покровов. С целью дальнейшего обследования и уточнения диагноза мальчик в 2,5 месяца был направлен в стационар.

При поступлении масса тела ребенка 6100 г (должная масса тела – 5800 г). Состояние средней степени тяжести, аппетит хороший, на грудном вскармливании,

необильно срыгивает. Массу тела – набирает. Кожные покровы бледно-розовые с легким оливковым оттенком, субиктеричность склер. Носовое дыхание свободное, отделяемого нет. Границы зева не гиперемированы. Язык влажный, не обложен. В легких пуэрильное дыхание, хрипов нет. Число дыханий 35 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС – 130 ударов в минуту. Живот при пальпации мягкий, ребенок спокоен. Выслушивается активная перистальтика кишечника. Печень выступает на 1,5 см из-под края реберной дуги, плотная. Селезенка не пальпируется. Стул желтой кашицей, «жирный», без патологических примесей, 3 раза в день.

При обследовании в стационаре: гипербилирубинемия (63,2 мкмоль/л) преимущественно за счет прямой фракции (34,5 мкмоль/л – 55 % от общего билирубина), непрямой билирубин 28,7 мкмоль/л, повышение активности АЛТ 52,4 Ед/л, АСТ 75,5 Ед/л, ГГТП 171,9 мкмоль/л. Результаты ОАК, ОАМ без воспалительных изменений. В копрограмме стеаторея (++++), pH 6,3.

Назначена терапия: урсодезоксихолевая кислота, креон и лактазар.

В течение 4-х дней наблюдалось снижение массы тела каждый день на 70–80 г. Затем на фоне терапии отмечалась положительная динамика: цвет кожных покровов бледно-розовый, склеры субиктеричные, стул желтой кашицей без патологических примесей. Ребенок находится на грудном вскармливании, аппетит хороший, не срыгивает, в весе прибавляет (6440 г в 3 месяца). В анализах (7-е сутки) наблюдается снижение уровня общего билирубина 32,6 мкмоль/л, прямого билирубина – 10,3 мкмоль/л (32 %), непрямого билирубина – 22,3 мкмоль/л, активности АСТ 66,8 Ед/л, АЛТ 63,9 Ед/л, повышение ЩФ 389,9 Ед/л.

Обследован на внутриутробные инфекции (ВПГ 1,2 типа, ЦМВ, ВЭБ), гепатиты В и С – отрицательные результаты. УЗИ ОБП: синдром сгущения желчи, холецистолитиаз, диффузные изменения в печени и гепатоспленомегалия. Выполнена эластометрия печени, которая определила степень фиброза F 1–2 по шкале METAVIR. МРТ брюшной полости с холангиографией выявило в желчном пузыре наличие конкрементов размером до 3х1,5 мм.

По результатам обследования выставлен клинический диагноз: ЖКБ. Вторичный реактивный гепатит на фоне холестаза.

По данным БАК крови, через 20 дней от начала лечения все показатели нормализовались: общий билирубин 9,9 мкмоль/л, прямой билирубин 4,6 мкмоль/л, непрямой билирубин 5,3 мкмоль/л, АСТ 44,9 Ед/л, АЛТ 38,2 Ед/л, ЩФ 319,1 Ед/л, ГГТП 80,5 Ед/л.

Ребенок осмотрен детским хирургом и рекомендовано оперативное лечение в плановом порядке в возрасте 6 месяцев. Основным методом лечения холелитиаза у детей любого возраста является лапароскопическая холецистэктомия.

Заключение. Представленный клинический случай демонстрирует возможность развития ЖКБ у ребенка первого года жизни. Из предрасполагающих факторов развития заболевания у данного пациента выявлена отягощенная наследственность.

Клиническая картина ЖКБ у ребенка 3-х месяцев жизни включала в себя: беспокойство, отказ от груди, срыгивания, «жирный» кашицеобразный стул, желтуху с синдромом холестаза и цитолиза. Применение урсодезоксихолевой кислоты оказало положительный клинико-лабораторный эффект на состояние ребенка, однако растворения камней достигнуто не было, что потребовало назначения планового хирургического лечения ребенку в возрасте 6 месяцев.

Литература

1. Brill, P., Winchester, P., Rosen, M. Neonatal cholelithiasis / P. Brill [et al.] // Pediatr Radiol. – 1982; 12: 285–288.
2. Lopez, M., Chumpitazi, B., Mazziotti, M. Clinical Characteristics and Risk Factors for Symptomatic Pediatric Gallbladder Disease / M. Lopez [et al.] // Pediatr. – 2012; 129:84–95.
3. Mohan, G., Daniel, S., Joseph, R.S., Pillai, S.K. Cholelithiasis in a Young Infant / G. Mohan [et al.] // Pediatr Oncall J. –2010; 7: 75–76.
4. Road, R., Pradesh, U. Gallstone Disease in Children / R Road, U. Pradesh // INDIAN Pediatr. – 2010; 47:945–954.

CLINICAL CASE OF GALLSTONE DISEASE IN A CHILD OF THE FIRST YEAR OF LIFE

Artemchik T.A., Gulevich A.S., Chernyuk D.A.

Belarusian State Medical University,
Minsk, Republic of Belarus

Cholecystolithiasis is a very rare disease in childhood. Isolated cases have been reported in newborns and infants. In children, the disease is asymptomatic, but dyspeptic symptoms, colicky pain and jaundice may cause concern. This article presents a clinical case of a 2-month-old boy with cholecystolithiasis. Of the predisposing factors that led to the onset of the disease, there was only a family history (the mother had cholecystolithiasis, the uncle had Gilbert's syndrome). The clinical picture of the disease is described, data from laboratory and instrumental research methods are presented, the treatment method and outcome of the disease are determined. A peculiarity of the clinical case is the formation of cholecystolithiasis in a 2-month-old child, which is rare.

Keywords: cholelithiasis, children of the first year of life, symptoms.

Поступила 13.10.2023

УДК 616-053.2:577.161.2:616.98:578.834.1SARS-CoV-2

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СТАТУСА ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ВИТАМИНОМ D ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19

Бовбель И.Э.[1], Журавлева А. М.[1,2], Михальчук Т.И. [3], Кирильчик Е.П.[3], Бич О.Ю.[3]

[1]Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
[2]Учреждение здравоохранения «17-я детская городская клиническая поликлиника»,
[3]Иностранное унитарное предприятие «Синлаб-ЕМЛ»,
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Представлены данные о концентрации 25(OH)D в сыворотке крови, проанализирована обеспеченность витамином D в различных возрастных группах детского населения Республики Беларусь за 2020–2022 гг. Дефицит и недостаточность витамина D выявлены более, чем у половины детей и подростков. Наибольшая распространенность гиповитаминоза D – до 80 % отмечается в школьном возрасте.

Самая низкая медиана концентрации 25(OH)D регистрируется в возрастной группе 11–14 лет, значение не превышает 23,94±1,35 нг/мл. Среднее значение 25(OH)D не подвержено значительным сезонным колебаниям, однако наиболее высокий процент детей с недостаточностью и дефицитом витамина D отмечался в зимне-весенний период.

Ключевые слова: дети, витамин D, дефицит витамина D, недостаточность витамина D, Республика Беларусь, COVID-19.

Введение. Многочисленные данные международных эпидемиологических исследований демонстрируют распространенность низкой концентрации витамина D, варьирующей в широком диапазоне среди детей, проживающих в разных странах и регионах. Проведенный нами анализ обеспеченности данным нутриентом детского населения Республики Беларусь в период с 2016 по 2019 гг. констатировал распространенность его недостаточности и дефицита [1, 2]. Так, в 2019 г. содержание 25(OH)D<30 нг/мл отмечалось у 64,9 % детей и подростков, проживающих в г. Минске и Минской области. В раннем, дошкольном и школьном возрасте гиповитаминоз D регистрировался у 42,2 %, 76,4 % и 80 % субъектов соответственно, при этом наиболее низкий уровень 25(OH)D отмечался у детей старше 11 лет [3].

Известно, что витамин D, кроме классических, оказывает внескелетные эффекты, в том числе иммуномодулирующее действие [4, 5]. Существует, по крайней мере, несколько механизмов, посредством которых витамин D может снижать риск бактериальной и вирусной инфекции, создавая барьер за счет влияния на клеточный и гуморальный иммунитет [6]. Вирулицидную активность витамина D связывают с его способностью индуцировать экспрессию антимикробных пептидов – человеческого β-дефензина-2 (HBD-2) и кателицидина (LL-37) [7]. В условиях пандемии возрос научный и практический интерес к изучению роли витамина D в профилактике инфицированности, течении и исходах новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Появились работы, демонстрирующие эффекты витамина D как антагониста избыточной иммунной реакции, определяющей тяжелое течение COVID -19 [8].

Во многих исследованиях, проведенных в том числе и в Республике Беларусь, указывается на высокую распространенность дефицита и недостаточности витамина D населения в период пандемии COVID-19 [9]. Изучение обеспеченности витамином D детской популяции является важной задачей для демонстрации глобальности проблемы гиповитаминоза D. Своевременное выявление и коррекция недостаточности и дефицита витамина D позволит улучшить состояние здоровья детей и подростков.

Цель исследования: оценить возрастные особенности статуса обеспеченности витамином D детского населения Республики Беларусь, а также в разные сезоны года.

Материалы и методы исследования. Данные о концентрации 25(OH)D в сыворотке крови были получены у 9384 детей и подростков в возрасте от 1 мес. до 17 лет (средний возраст 7,1±0,1 лет):46,7 % (n=4385) мальчиков и 53,3 % (n=4999) девочек из 6 областей Республики Беларусь за период 2020–2022 гг. Уровень кальцидиола в сыворотке крови определяли электрохемилюминесцентным методом на автоматическом анализаторе Cobas 6000 (Германия). Метод сертифицирован по критериям программы стандартного определения содержания витамина D (Vitamin-D Standardization Certification Program). В качестве критериев обеспеченности организма витамином D использовали следующие градации концентрации 25(OH): <20 нг/мл – дефицит; 21–29 нг/мл – недостаточность; ≥30 нг/мл – оптимальный уровень.

Избыточным считается уровень витамина D в крови >100 нг/мл [10]. Для статистической обработки материала была использована программы Microsoft Excel 2010.

Результаты и их обсуждение. Показатели 25(OH) сыворотки крови и уровень обеспеченности витамином D детей разных возрастных групп за период 2020–2022 гг. представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Содержание 25(OH)D сыворотки крови и уровень обеспеченности витамином D детского населения Республики Беларусь разных возрастных групп

Год	Возрастная группа детей	Кол-во исследований	Среднее содержание 25(OH)D нг/мл (M±m)	Норма/недостаточность или дефицит/избыток витаминаD (%)
2020	1 мес– 1 год	285	44,07±2,6	78,5/20,4/1,4
	1–2 года	228	35,08±2,3	64,5/35,1/0,4
	2–3 года	259	30,82±1,9	45,1/54,5/0,4
	4–6 лет	312	26,88±1,52	29,8/70,2/0
	7–10 лет	355	23,76±1,27	18,6/81,4/0
	11–14 лет	378	21,74±1,11	12,4/87,6/0
	15–17 лет	295	25,1±1,45	16,2/83,8/0
	1 мес–17 лет	2113	28,4±0,62	35,1/64,7/0,2
2021	1 мес– 1 год	319	47,5±2,65	85,9/ 13,2/ 0,9
	1–2 года	320	39,6±3,18	76,9/22,8/0,3
	2–3 года	433	30,4±1,46	55/44,8/0,2
	4–6 лет	483	29,03±1,32	41,4/58,6/0
	7–10 лет	594	28,47±1,16	30,5/69,5/0
	11–14 лет	577	25,1±1,04	21,3/78,7/0
	15–17 лет	462	25,5±1,18	25,5/74,5/0
	1 мес–17 лет	3188	30,8 ±0,5	43,3/56,6/0,1
2022	1 мес– 1 год	451	49,97±2,35	86,0/12,2/1,8
	1–2 года	438	43,27±2,06	80,5/19,0/0,5
	2–3 года	502	35,32±1,58	60,5/39,1/0,4
	4–6 лет	668	30,29±1,17	43,4/56,6/0
	7–10 лет	757	27,4±0,99	34,2/65,8/0
	11–14 лет	750	24,99±0,91	25,1/74,9/0
	15–17 лет	517	24,46±1,07	24,2/75,8/0
	1 мес–17 лет	4083	32,2 ±0,	46,7/54,3//0,3

Анализ полученных результатов показал, что гиповитаминоз D в 2020–2022 г. обнаружен более, чем у половины детей и подростков. Вместе с тем, оценивая обеспеченность витамином D по годам данного периода времени, было установлено, что в 2020 г. недостаточность и дефицит кальцидиола был выявлен у 64,7 %, в 2021 г. – 56,6 % и в 2022 г. – 53 % детского населения (2020–2022 г. – 58,5 %); средняя концентрация 25(OH)D нг/мл составила 28,4±0,62нг/мл, 30,8±0,5нг/мл и 32,2±0,5 нг/мл. Указанные изменения в целом можно расценивать как небольшую положительную тенденцию в статусе обеспечения детского организма витамином D.

При анализе концентрации 25(OH)D в разных возрастных группах оказалось, что наиболее высокий статус обеспеченности витамином D регистрировался у детей первого года жизни: среднее содержание кальцидиола в этой группе в 2020 г., 2021 г., 2022 г. достигало 44,07±2,6 нг/мл, 47,5±2,65 нг/мл и 49,97±2,35 нг/мл соответственно, а частота гиповитаминоза составила 20,4 %, 13,2 % и 12,2 %. Средний уровень 25(OH)D≥30 нг/мл в 2020–2021 гг. был выявлен только в группе детей раннего возраста и в 2022 г. – также в 4–6 лет. Содержание 25(OH)D на достаточном уровне в раннем возрасте, вероятно, связано с активной индивидуальной профилактикой дефицита нутриента препаратами холекальциферола. Вместе с тем, в возрастной группе 2–3 года (2020–2022 гг.) распространенность недостаточности и дефицита витамина D увеличилась и достигала 46,1 %, а в 4–6 лет – 61,8 %. Следует обратить внимание на тот факт, у детей первых трех лет жизни отмечались единичные случаи повышения концентрации 25(OH)D в сыворотке крови>100 нг/дл (табл.1).

В 2020–2022 гг. недостаточность и дефицит витамина D выявлялись у 72,2 % детей в возрасте 7–10 лет; у 80,4 % – в 11–14 лет и у 78 % – в 15–17 лет. Оценка среднего уровня 25(OH)D показала, что у детей школьного возраста значение не превышало 28,47±1,16нг/мл. Самая низкая медиана концентрации 25(OH)D регистрировалась в возрастной группе 11–14 лет, значение не превышало 23,94±1,35 нг/мл.

В процентном соотношении гендерные особенности статуса витамина D детского населения распределились следующим образом: оптимальный уровень выявлен у 39,9 % девочек и 46,4 % мальчиков; недостаточность – у 30,3 % и 29,8 % и дефицит – у 29,4 % и 23,5 %.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о распространенности гиповитаминоза у детей, начиная с 3–х летнего возраста; с возрастом ребенка усугубляются негативные тенденции низкой обеспеченности витамином D.

Распределение детей (%) с оптимальным уровнем, недостаточностью и дефицитом витамина D в разные сезоны года (2020–2022 гг.) представлены на рисунке 1.

Рисунок 1 – Распределение детей (%) с оптимальным уровнем, недостаточностью и дефицитом витамина D в разные сезоны года

Оценивая статус обеспеченности витамином D в разные сезоны года, мы установили, что в зимний и весенний периоды адекватный уровень 25(OH)D отмечался у 39,9 % и 38,0 % детей и подростков; в летний и осенний – у 53,2 % и 43,5 % соответственно. Наименьшее число лиц с дефицитом кальцидиола (25(OH)D<20 нг/мл) – 14,3 % выявлялось в летние месяцы (рис. 1). Среднее значение концентрации 25(OH)D в весенние месяцы составило 29,25±0,91 нг/мл, летом – 33,15±1,1 нг/мл, осенью –31,9±0,6нг/мл, зимой – 31,5±1,07нг/мл. Таким образом, среднее значение 25(OH)D не подвержено значительным сезонным колебаниям, однако наиболее высокий процент детей с недостаточностью и дефицитом витамина D отмечался в зимне–весенний период.

Заключение. В проведенном исследовании показано, что недостаточность и дефицит витамина D Беларуси в период пандемии COVID-19 выявлены у 58,5 % детей и подростков. Наибольшая распространенность гиповитаминоза отмечалась в школьном возрасте. Множественные нарушения, ассоциирующиеся с дефицитом витамина D в организме, диктуют необходимость обследования детского населения, особенно из групп риска, на содержание кальцидиола в сыворотке крови с его последующей коррекцией. Для обеспечения оптимального уровня 25(OH)D и осуществления его плейотропных эффектов на организм необходим постоянный прием профилактических доз витамина D.

Литература

1. Бовбель, И.Э. Обеспеченность витамином D детей разных возрастных групп г. Минска и Минской области / И.Э. Бовбель, А.В. Сукало, А.М. Журавлева, Н.В. Нефагина // Сборник научных трудов ГУ РНПЦ «Мать и дитя», выпуск 11. – Мн., 2018. – С. 174–178.

2. Сукало, А.В. Дефицит и недостаточность витамина D у детей и подростков г. Минска и Минской области / А.В. Сукало, И.Э. Бовбель, А.М. Журавлева [и др.] // Питание и обмен веществ. Сборник научных статей, выпуск 5. – Минск: Беларуская навука. – 2020. – С. 279–286.

3. Сукало, А.В. Содержание 25(OH)D и сезонная обеспеченность витамином D детского населения разных возрастных групп г. Минска и Минской области / А.В. Сукало, И.Э. Бовбель, А.М. Журавлева [и др.] // Медицинские новости. – 2021. – № 2. – С. 37–40.

4. Каронова, Т.Л. Витамин D как фактор повышения иммунитета и снижения риска развития острых респираторных вирусных инфекций и COVID–19 / Т.Л. Каронова, М.А. Вашукова [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2020. – № 26(3). – С. 295–303.

5. Пигарова, Е.А., Влияние витамина D на иммунную систему / Е.А.Пигарова, А.В.Плещева, Л.К. Дзеранова // Иммунология. – 2015. – №36 (1). – С. 62–66.

6. White, J.H. Regulation of intracrine production of 1,25-dihydroxyvitamin D and its role in innate immune defense against infection / J. H. White // Arch Biochem Biophys. – 2012. – Vol. 523(1). – P.58–63.

7. Beard, J.A. Vitamin D and the anti-viral state / J.A. Beard, A. Bearden, R. Striker // /J. Clin. Virol. – 2011. – Vol. 50 (3). – P. 194–200.

8. Kumar, R. Putative roles of vitamin D in modulating immune response and immunopathology associated with COVID-19 / R. Kumar, H. RathiA. Haq [et al.] // Virus Res. – 2021. – Vol. 292 (2). 198235.

9. Каронова, Т.Л. Обеспеченность населения витамином D в период пандемии COVID-19: опыт России и Беларуси / Т.Л. Каронова, Е.В. Руденко, О.А. Радаева [и др.] // Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук. – 2022. – №19(4). – С. 424–432.

10. Коденцова, В.М. Обеспеченность детей витамином D. Сравнительный анализ способов коррекции / В.М. Коденцова, Д.В. Рисник // Лечащий врач. –2020. – № 2. – С. 35–43.

AGE FEATURES OF VITAMIN D SUPPLY STATUS OF THE CHILDREN POPULATION OF THE REPUBLIC OF BELARUS DURING THE COVID-19 PANDEMIC

BovbelI. E.[1], ZhuravlevaA.M.[1,2]., Mikhalchuk T.I.[3], Kirilchik E.P.[3], Bich O.Y.[3]

[1] Belarusian State Medical University,
[2] 17-th City Children's Polyclinic,
[3] Foreign unitary enterprise "Sinlab-EML",
Minsk, Republic of Belarus

Summary. Data on the concentration of 25(OH)D in blood serum are presented, and the provision of vitamin D in various age groups of the child population of the Republic of Belarus in 2020–2022 is analyzed. Vitamin D deficiency and insufficiency were identified in more than half of children and adolescents. The lowest status of the body's supply of vitamin D was recorded at school age. The high prevalence of hypovitaminosis D in childhood persists throughout all seasons of the year.

Keywords: children**,** vitamin D, vitamin D deficiency, vitamin D deficiency, Republic of Belarus, COVID-19.

Поступила 15.10.2023

УДК 612.353.1-053.2

НАРУШЕНИЕ ЦИКЛА ОБРАЗОВАНИЯ МОЧЕВИНЫ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Богданович И.П.[1], Жевнеронок И.В.[2], Довгулева А.Ф.[1], Медведева Е.С.[1]

[1] Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
[2] ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме: Нарушение цикла образования мочевины индуцирует развитие гипераммониемии, в отсутствии своевременного лечения приводит к тяжелому поражению центральной нервной системы с развитием метаболической энцефалопатии, поражению печени с развитием цитолиза и холестаза с формированием фиброза, судорожного синдрома, отека головного мозга и острой сердечно-легочной недостаточности, заканчиваясь летальным исходом [1]. Своевременная диагностика и адекватная терапия позволяет добиться стабилизации соматического состояния, сохранения интеллектуальной способности и нервно-психического развития.

Ключевые слова: гипераммониемия, нарушение цикла образования мочевины, недостаточность ферментов, недостаточность транспортных белков, медицинская помощь, дети.

Введение. Наследственные нарушения цикла образования мочевины – это заболевания, при которых происходит повышение уровня аммония в организме. Данные заболевания являются редкими, и составляют в среднем 1:8000 живых новорожденных [2]. Причиной первичной гипераммониемии может быть недостаточность как ферментов, так и транспортных белков, что нарушает образование мочевины и приводит к отравлению организма аммиаком. Гипераммониемии появляются при повышении уровня аммиака в крови у доношенных новорожденных – > 100 мкМ/л, > 150 мкМ/л – у глубоко недоношенных, > 50 мкМ/л – у старших детей детей и взрослых [1, 2, 3].

Цель работы: привлечь внимание педиатров, неврологов к проблеме гипераммониемии, не исключая вероятность ее проявления в раннем детском возрасте.

Материалы и методы. Проанализировали доступные данные медицинской литературы о гипераммониемии в детском возрасте. Мы описали показательный случай гипераммониемии вследствие наследственного нарушения обмены мочевины у ребенка раннего возраста, который проходил курс лечения в РНПЦ “Мать и дитя”. Случай гипераммониемии с его последствием в виде поражения печени был подтвержден генетическим методом исследования и данными фиброэластометрии.

Результаты и их обсуждение. Большинство заболеваний нарушений цикла мочевины имеют аутосомно-рецессивный тип наследования, за исключением орнитин-транскарбамилаза – дефицита с х-сцепленным типом наследования [2, 4].

Цикл мочевины является физиологическим основным путем удаления азота, токсичного побочного продукта метаболизма аминокислот. Состоящий из пяти ферментов, одного производителя кофактора и двух молекул митохондриального транспорта в печени млекопитающих, цикл мочевины превращает аммиак в мочевину для выведения с мочой. Нарушения цикла мочевины (НЦМ) – моногенные нарушения, вызванные снижением функции любого из восьми компонентов этого цикла [5].

Наиболее распространенным НЦМ является дефицит орнитинтранскарбамилазы (ОТС). Это анаболический фермент отвечает за перенос карбамоильной группы от карбамоилфосфата к аминогруппе L-орнитина, производя цитруллин на ранней стадии цикла мочевины. Дефицит ОТС был впервые описан в 1962 году Расселом у двух девочек в возрасте 1 года 8 месяцев и 6 лет. Х-сцепленное наследование дефицита ОТС уникально, остальные НЦМ наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Из-за Х-сцепленного рецессивного наследования дефицит ОТС имеет тенденцию проявляться раньше и тяжелее у мужчин. Однако фенотип пациентов может варьироваться из-за случайной инактивации Х у женщин и гипоморфных вариантов ОТС, которые вызывают частичную недостаточность фермента и более позднее появление симптомов у мужчин. Диагностика дефицита ОТС является сложной задачей. В зависимости от возраста на момент появления клинических симптомов выделяют неонатальную форму заболевания и с форму поздним началом. Неонатальное проявление тяжелое, приводящее к коме и смерти, обычно проявляется в течение первых нескольких дней жизни и поражает преимущественно гемизиготных мужчин с полной недостаточностью фермента. Эта категория редко встречается у женщин (7 %). У новорожденных наблюдаются тяжелые быстро возникающие неврологические проявления, приводящие к смерти в течение первых нескольких часов при отсутствии лечения и в течение нескольких месяцев, несмотря на медикаментозное лечение. У многих из выживших развиваются тяжелые неврологические последствия. У пациентов с поздним началом дефицита ОТС симптомы могут развиться в любое

время: от младенчества до более позднего детства, подросткового возраста или взрослой жизни. В эту категорию попадают гемизиготные мужчины с частичным дефицитом ферментов и около 20 % гетерозиготных женщин [5]. Более 80 % гетерозиготных женщин остаются бессимптомными на протяжении всей жизни. Клинические проявления при этой форме ОТС неспецифичны и обусловлены преимущественно гипераммониемией. Они включают неврологические (энцефалопатия и мигрени), психиатрические (симптомы, подобные биполярному расстройству) или желудочно-кишечные симптомы (нарушение функции печени и циклическая рвота) [5, 6]. Все симптомы могут проявляться в виде комбинации. Симптомы могут быть вызваны стрессорами, такими как длительное голодание, прием некоторых лекарств и беременность, и могут привести к смерти, если быстро не начать лечение.

Орнитинтранскарбамилаза (ОТС) представляет собой митохондриальный фермент, который катализирует синтез цитруллина из карбамоилфосфата и орнитина во время цикла мочевины; неорганический фосфат выделяется как побочный продукт реакции. Он необходим для преобразования нейротоксичного аммиака в нетоксичную мочевину. У людей ОТС экспрессируется исключительно в печени и слизистой оболочке тонкого кишечника; однако он функционирует только в печени во время цикла мочевины. Фенотип дефицита ОТС чрезвычайно неоднороден. Например, у многих пациентов мужского пола наблюдается тяжелый гипераммониемический криз на неонатальной стадии, тогда как у других развиваются проявления с поздним началом, включая гипераммониемическую кому. Напротив, у женщин с гетерозиготными патогенными вариантами гена ОТС из-за феномена асимметричной лионизации могут развиваться разнообразные клинические проявления, от бессимптомного состояния до тяжелого гипераммониемического приступа [6].

Вторичные гипераммониемии могут возникать как при наследственных заболеваниях (органических ацидуриях, митохондриальных болезнях), так и появляться вследствие поражения печени токсической, инфекционной и другой этиологии, при почечной недостаточности и других заболеваниях.

Наиболее чувствительна к повреждению аммонием центральная нервная система из-за его способности с легкостью проникать через гемато-энцефалический барьер, повреждать глиальные клетки, повышая их осмолярность, и, как следствие, приводить к отеку мозга.

Гипераммониемии при наследственных нарушениях цикла обмена мочевины характеризуются ранней манифестацией с кризовым течением и, в случае отсутствия лечения, – летальным исходом.

В зависимости от степени недостаточности ферментов либо транспортных белков заболевание может манифестировать в различном возрасте: в период новорожденности, в подростковом либо во взрослом возрасте. Чем старше возраст при манифестации заболевания, тем легче его клинические проявления. Так, клиническая картина неонатальной формы заболевания характеризуется острым началом, при котором в течение первых 24–72 часов развиваются признаки сепсиса, сопровождающиеся судорожным синдромом, отеком головного мозга и острой сердечно-легочной недостаточностью, заканчиваясь летальным исходом.

Младенческая форма имеет интермиттирующее течение в виде метаболических кризов. Манифестация этой формы нарушения цикла мочевины отмечается на первом году жизни или до 3-х лет. Появление метаболических кризов связано с переводом

ребенка на искусственное вскармливание с большим содержанием белка, как реакция организма на повышение белка в рационе.

Клинический случай. Ребенок в возрасте 1 год, поступил в отделение с жалобами на пароксизмальные состояния по типу фокальных приступов в виде кратковременных преходящих состояний в виде отрешенности, обмякания, которые повторялись в течение дня.

Из анамнеза известно, что ребёнок от 1 беременности, 1 срочных родов. Наблюдалась затяжная желтуха до 2,5 месяцев. Регресса навыков не отмечалось. Согласно медицинской документации, ребенок рос и развивался по возрасту. До 10 месяцев находился на естественном вскармливании. В 10 месяцев в тяжёлом состоянии, обусловленном дегидратацией, был госпитализирован в ОИТР ДИКБ с признаками угнетения сознания, повторной рвоты, изменениями в анализах крови: увеличение уровней АСТ АЛТ, ЩФ, МНО, повышение лактата до 3,3. На УЗИ ОБП – изменения в размерах печени. Проведена люмбальная пункция – патологии не выявлено. МРТ головного мозга: МР-картина может соответствовать билатеральному поражению центральных трактов покрышки моста (как появление метаболического заболевания?). Ребенок был осмотрен генетиком, взята кровь для обследования. Проведен курс терапии, включавший гептрал, левокарнитин, на фоне лечения отмечалось улучшение состояния. Выписана с диагнозом: Метаболическое заболевание? Гепатит неуточнённой этиологии. Синдром угнетения ЦНС. Дисбиоз кишечника. После выписки из стационара родители с ребенком за медпомощью не обращались.

При поступлении в РНПЦ «Мать и дитя» жалобы на кратковременные преходящие состояния в виде отрешенности, обмякания, которые были интерпретированы по семиотике как фокальные приступы, был назначен топамакс. В течение последующего месяца топамакс был отменен в связи с повторением данного состояния и его видеофиксацией, по результатам которой был исключен эпилептический генез пароксизмов. При поступлении состояние средней тяжести. Ребёнок беспокоен, негативно реагирует на осмотр. Понимает обращённую речь. Моторное и психоречевое развитие соответствует возрасту. Отмечается увеличение объема живота. Печень +2 см ниже края рёберной дуги.

Ребёнок консультирован генетиком и сотрудниками научного отдела. Продолжен поиск наследственных болезней обмена в условиях генетической лаборатории. Регулярно контролировался уровень биохимических показателей, лактата, коагулограммы, проведен глюкозо-толерантный тест, исследование на целиакию, тиреоидные гормоны. Отмечалась стойкая гиперферментемия (АЛТ до 231 ед/л, АСТ до 133 ед/л), повышение ЛДГ до 579 ммоль/л.

Сложности в курации пациента также были вызваны отсутствием комплаентности со стороны родителей. Следующее обращение в связи с ухудшением состояния ребенка произошло спустя 1,6 года в возрасте трех лет. Родители стали отмечать, что после приема мясной пищи девочка становилась менее активной, вялой, появлялись рвоты. Выполнено исследование по определению аммиака в крови. Выявлена концентрация аммиака крови 286 (норма 18–72). Консилиумом в РНПЦ «Мать и Дитя», РНПЦ ДОГ совместно с кафедрой детской неврологии БелМАПО был выставлен диагноз: нейрометаболическое заболевание с гепатоцеребральным синдромом (гепатит, гиперферментемия, транзиторная гипераммониемия, эпизоды церебральной

недостаточности (эпизодическая энцефалопатия в рамках метаболического криза). Нарушение цикла мочевины?

Полученные результаты биохимических исследований выявили недостаточность орнитинтранскарбамилазы (по наличию повышенной концентрации в моче ряда метаболитов (оротовая кислота 174,66 нМоль CRE (норма 0–11), сукцинат 26,33 нМоль CRE (норма 0,5–16).

При проведении фиброэластометрии были выявлены признаки фиброза печени F1 по Metavir.

Таким образом, на основании клинико-анамнестических данных, результатов ДНК-диагностики у ребёнка диагностирована гипераммониемия с поражением печени в виде синдрома цитолиза и холестаза, с формированием фиброза F1, обусловленные делецией гена OTC в гетерозиготном состоянии.

Соблюдение низкобелковой диеты из расчёта белка до 0,9 г\кг\сут, калорийность не выше 80–90 ккал\кг\сут, приём бензоата натрия до 250 мг\кг\сут на постоянной основе, раствора глюкозы перорально при первых симптомах повышения аммония позволило добиться снижения концентрации аммония в крови до 169 мкг\дл (норма до 110 мклг\дл) и стабилизации соматического состояния и неврологического статуса.

Родители ребёнка предупреждены о вероятности развития метаболического криза на фоне инфекции, стрессовых ситуаций, травм, а также клинического благополучия, проинструктированы о тактике в данной ситуации.

Заключение. Гипераммониемии в детском возрасте встречаются достаточно редко и зачастую диагностируются с существенным опозданием из-за значительного разнообразия их проявлений. Заболевание может встретиться в практике врачей разных специальностей – неонатологов, педиатров, неврологов, врачей скорой помощи и др. Вследствие неспецифичности симптомов гипераммониемии необходимо дифференцировать у пациентов с гепатитами неясной этиологии, необъяснимой энцефалопатией, приступами нарушения мышечного тонуса, развития респираторного алкалоза, острым психическим расстройством, нарушением терморегуляции. Одним из тяжелых проявлений гипераммониемии являются метаболические кризы, которые сходны по клинической картине с атонически-астатическими припадками при эпилепсии, создают неотложную ситуацию, требуют совершенно другого подхода в тактике лечения. Значимость этого состояния объясняется высоким уровнем смертности, значительными инвалидизирующими последствиями, которые значительно ухудшают качество жизни и требуют существенных физических, моральных и материальных затрат на восстановительное лечение. В этой ситуации то время, с которым отсрочено начало лечения, обратно пропорционально результатам лечения гипераммониемии: чем быстрее будет оказана адекватная медицинская помощь, тем лучше будет исход заболевания. Высокая настороженность медработников, прежде всего неонатологов, участковых педиатров, терапевтов, которые первыми могут столкнуться с этой проблемой, позволит сохранить интеллект, сохранность центральной нервной системы и спасти жизнь.

Выводы. Гипераммониемии – важная причина детской инвалидности и смертности. Признаки нарушения цикла мочевины не всегда сразу становятся понятными как для родителей, так и для медработников. Тяжесть последствий заболевания определяется своевременной диагностикой и назначенной терапией. Знания об особенностях проявления гипераммониемии может спасти жизнь и интеллектуальные способности человека.

Литература

1. Краснопольская, К.Д. Наследственные болезни обмена веществ. Справочное пособие для врачей / К.Д. Краснопольская. – М., 2022. – С.43–51.

2. Методические рекомендации. Нарушение цикла образования мочевины. Утверждено 2022. Союз педиатров России. Ассоциация медицинских генетиков. Общество неонатологов. – С.36.

3. Михайлов, С.В., Захарова, Е.Ю., Петрухин, А.С. Нейрометаболические заболевания у детей и подростков: диагностика и подходы к лечению (2-е изд., переработанное и дополненное) / С.В. Михайлов, Е.Ю. Захарова, А.С. Петрухин. – М.: Литература, 2017. – С. 233–251.

4. Bachmann, C. Inherited hyperammonemias / In: N. Blau, M. Duran, M.E. Blaskovic, K.M. Gibson [et al.] // Physicians quide to the laboratory diagnosis of metabolic diseases. – Springer, Berlin, 2003. – pp. 261–276.

5. Ibrahim, M., Woodall, A., Yilmaz, B.S., Gissen, P., Stepien, K.M. Diagnostic and Management Issues in Patients with Late-Onset Ornithine Transcarbamylase Deficiency / M. Ibrahim [et al.]// Children (Basel). – 2023 Aug 9;10(8):1368.

6. Kido, J., Sugawara, K., Sawada, T., Matsumoto, S., Nakamura, K. Pathogenic variants of ornithine transcarbamylase deficiency: Nation-wide study in Japan and literature review. Front Genet. – 2022 Oct 11;13:952467.

UREA CYCLE DISORDER: CLINICAL CASE

Bogdanovich I.[1], Zhauniaronak I.[2], Dovguleva A.[1], Medvedeva E.[1]

[1] *State institution «Republican Scientific and Practical Centre «Mother and Child»,*
[2] *Belarussian Medical Academy of Postgraduate Education,*
Minsk, Republic of Belarus

Disruption of the urea cycle contributes to the occurrence of hyperammonemia, in the absence of timely treatment leads to severe damage to the central nervous system with the development of metabolic encephalopathy, liver damage with the development of cytolysis and cholestasis with the formation of fibrosis, convulsive syndrome, cerebral edema and acute cardiopulmonary failure ending in death. Timely diagnosis and adequate therapy allows to achieve stabilization of somatic state, preservation of intellectual capacity and neuropsychiatric development.

Keywords: hyperammonemia, disruption of the urea cycle, enzyme deficiency, transport protein deficiency, medicine care, children.

Поступила 13.10.2023

УДК 616.831-009.11-053.2-085.356:577.161.2

ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ВИТАМИНА D У ДЕТЕЙ С ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ

Галашевская А.А.[1], Почкайло А.С.[1], Бриль Н.В.[2], Борисенко Т.Д.[3]

[1] ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск, Республика Беларусь,
[2]УЗ «Минская областная детская клиническая больница», а/г Лесной, Республика Беларусь,
[3]УЗ «1-я городская клиническая больница» г. Минска, г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. В статье представлен анализ профилактического применения лекарственных препаратов витамина D (холекальциферола) у детей с детским церебральным параличом (ДЦП). В исследование включено 157 детей с ДЦП в возрасте 2–18 лет (медиана: 9,4 (6,1; 12,9) года), проходивших обследование в республиканском центре детского остеопороза. Установлено, что медикаментозную профилактику дефицита витамина D на регулярной основе получали 22,3 %, эпизодически – 29,9 %, не получали – 47,8 % от всех обследованных пациентов.

Ключевые слова: детский церебральный паралич, дефицит витамина D, холекальциферол, профилактика.

Введение. В последние десятилетия проблеме дефицита витамина D уделяется большое внимание во многих медицинских сферах. Многочисленные исследования по изучению витамина D указывают на его многовекторную роль в организме человека и разнообразные негативные последствия, связанные с недостаточной обеспеченностью им, особенно – в детском возрасте [1] Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о высокой распространенности дефицита витамина D во всех возрастных группах, достигающей размеров пандемии, и рассматриваемой в качестве растущей проблемы общественного здравоохранения во всем мире [2].

Одной из причин пандемии дефицита витамина D является отсутствие понимания того, что пребывание на солнце считается основным источником витамина D для большинства детей и взрослых [2]. Различные экологические, социокультурные и поведенческие факторы могут приводить к недостаточной выработке витамина D в коже, включая снижение эффективного воздействия солнечного света из-за чрезмерного использования солнцезащитных кремов, закрытой одежды, более темной пигментации кожи, проживания в высоких географических широтах или в условиях пасмурного климата [2, 3]. Вторым важным источником витамина D для организма человека являются продукты питания, однако диетические источники ограничены жирной рыбой, говяжьей печенью, яичным желтком и молочными продуктами [3]. Впрочем, даже при тщательном следовании принципам здорового питания на долю снабжения организма витамином D из пищевых источников приходится обычно не более 10 % [1]. С учетом двух основных путей поступления витамина D в организм становится очевидным, что его дефицит может возникнуть либо в условиях недостаточного синтеза в коже, либо при низком поступлении с пищей, а также при нарушении процессов всасывания и метаболизма витамина D в организме.

Восполнение дефицита витамина D с помощью препаратов витамина D в настоящее время является необходимым условием для достижения и поддержания оптимальной концентрации 25(OH)D в сыворотке крови [1, 2].

Дети с ДЦП, особенно − неспособные к самостоятельному передвижению и нуждающиеся в постоянной помощи других лиц, являются уязвимой группой, предрасположенной к дефициту/недостаточности витамина D [1, 3]. Основными факторами, способствующими дефициту/недостаточности витамина D в этой когорте пациентов, являются: снижение воздействия солнечного света, недостаточное поступление витамина D с пищей из-за проблем с питанием, прием антиконвульсантов для лечения коморбидной патологии (эпилепсии, судорожного синдрома), нарушающие метаболизм витамина D [4, 5, 6]. Сочетание нескольких факторов вызывает кумулятивный эффект, существенно повышая риск развития дефицита витамина D [5]. Учитывая ограниченность пищевых источников и множество факторов, влияющих на получение достаточного количества витамина D посредством воздействия солнечного света, ожидаемо, что преобладающее большинство детей с ДЦП не могут обеспечивать себя витамином D за счет естественных источников и нуждаются в дополнительном приеме лекарственных препаратов витамина D [5].

Следует отметить, что врачи-клиницисты в процессе ведения детей с ДЦП очень часто делают акцент на лечении таких симптомов, как боль, спастичность и ограниченная подвижность, в то время как большинство из этих симптомов усугубляется наличием дефицита витамина D. Учитывая инвалидизирующий характер заболевания, обеспеченность витамином D у детей с ДЦП нельзя игнорировать [6].

Одной из возникающих перед практическим специалистом задач является подбор пациенту конкретной дозы и длительности применения лекарственных препаратов витамина D. В настоящее время не существует единой позиции экспертного сообщества относительно оптимальной дозы добавок витамина D как среди здоровых детей, так и в группах риска по развитию дефицита витамина D, включая детей с ДЦП [1, 5, 7, 8, 9]. Профилактика дефицита витамина D в общей популяции с применением препаратов витамина D (холекальциферола) должна быть индивидуализирована в зависимости от возраста, массы тела, инсоляции человека, особенностей питания и образа жизни [7]. В группах риска, если практические рекомендации по конкретным заболеваниям отсутствуют, медикаментозная профилактика дефицита витамина D должна проводиться в соответствии с рекомендациями, принятыми для населения в целом [7]. Однако, несмотря на наличие многочисленных клинических рекомендаций в отношении диагностики и лечения дефицита витамина D, во всем мире отмечается низкая приверженность к назначению и приему препаратов витамина D, особенно в условиях отсутствия национальных руководств по проблеме дефицита витамина D [10].

Цель работы: оценить частоту и эффективность профилактического применения лекарственных препаратов витамина D (холекальциферола) у детей с детским церебральным параличом.

Материалы и методы исследования. В исследование включены 157 детей с ДЦП в возрасте от 2 до 18 лет (медиана возраста: 9,4 (6,1; 12,9) года), проходивших обследование в республиканском центре детского остеопороза, функционирующем на базе учреждения здравоохранения «Минская областная детская клиническая больница», в период 2019–2023 гг.

Исследование уровня общего 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) в сыворотке крови проводилось в клинико-диагностической лаборатории учреждения здравоохранения «1-я городская клиническая больница» г. Минска. Оценку результатов обеспеченности витамином D осуществляли в соответствии с рекомендациями «Practical guidelines for supplementation of Vitamin D and treatment of deficits in Central Europe» [9]: дефицит – уровень 25(OH)D менее 20 нг/мл, субоптимальный статус обеспеченности (недостаточность) – 20–29 нг/мл, оптимальный (адекватный) статус обеспеченности – 30–49 нг/мл, высокий уровень – 50–100 нг/мл. Уровень более 100 нг/мл расценивали как опасный для общего состояния здоровья (уровень витамина D с возможным проявлением токсичности), требующий сокращения/прекращения приема витамина D [8, 9]. В соответствии с рядом международных и национальных руководств уровень 25(OH)D менее 10 нг/мл интерпретировался как тяжелый дефицит витамина D [1].

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 квартилей (LQ25; UQ75). Сравнение двух независимых групп по количественному признаку проводили с использованием критерия Манна-Уитни, трех и более – критерия Краскела-Уоллиса с последующим парным сравнением групп тестом Манна-Уитни. Для определения статистически значимых различий качественных величин использовали критерий хи-квадрат Пирсона ($\chi 2$), критерий $\chi 2$ с поправкой Йетса. Различия считали статистически значимыми при величине $p<0,05$.

Результаты исследования и обсуждение. В зависимости от наличия приема в анамнезе лекарственных препаратов витамина D (на основе холекальциферола), пациенты с ДЦП были разделены на 3 группы. В первую группу (n=35; 22,3 %) включены дети, получавшие до исследования препараты холекальциферола на регулярной основе, во вторую (n=47; 29,9 %) – дети, принимавшие препараты холекальциферола эпизодически, в третью (n=75; 47,8 %) – дети, которым медикаментозная профилактика дефицита/недостаточности витамина D не проводилась. Суточная доза холекальциферола, режим и длительность его приема фиксировались в процессе сбора анамнеза перед проведением лабораторного обследования. До включения в исследование препараты холекальциферола на регулярной основе в течение 3 месяцев и более в дозе 500 МЕ/сут получали 7 (20,0 %) пациентов, в дозе 1000–1500 МЕ/сут – 22 (62,9 %), 2000 МЕ/сут – 2 (5,7 %), более 2000 МЕ/сут – 4 (11,4 %) пациента. Из числа обследованных 61 (38,9 %) пациент в течение 6 месяцев и более получал антиконвульсанты, у 92 (58,6 %) пациентов отсутствовала способность к самостоятельному передвижению (IV–V уровни глобальных моторных функций по классификации GMFCS). Характеристика пациентов с ДЦП, включенных в настоящее исследования, представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика пациентов с ДЦП

Показатель	Группа 1, n=35	Группа 2, n=47	Группа 3 n=75	p
Возраст, лет	7,4 (3,9; 11,8)	8,9 (5,1; 12,8)	10,1 (7,6; 13,5)	p_{1-2}=0,428 p_{1-3}=0,005 p_{2-3}=0,029
Возраст, n (%) ▪ 2–6 лет ▪ 7–18 лет	 16 (45,7) 19 (54,3)	 17 (36,2) 30 (63,8)	 10 (13,3) 65 (86,7)	p_{1-2}=0,383 p_{1-3}<0,001 p_{2-3}=0,003
Пол, n (%) ▪ мальчики ▪ девочки	 19 (54,3) 16 (45,7)	 26 (55,3) 21 (44,7)	 40 (53,3) 35 (46,7)	p_{1-2}=0,925 p_{1-3}=0,926 p_{2-3}=0,830
Отсутствие способности к самостоятельному передвижению (GMFCS IV-V), n (%)	27 (77,1)	29 (61,7)	36 (48,0)	p_{1-2}=0,213 p_{1-3}=0,004 p_{2-3}=0,140
Прием антиконвульсантов, n (%)	16 (45,7)	16 (34,0)	29 (38,7)	p_{1-2}=0,284 p_{1-3}=0,484 p_{2-3}=0,606

Пациенты исследуемых групп были сопоставимы по гендерному признаку, однако отличались по возрасту. Обращает на себя внимание тот факт, что значимо чаще медикаментозная профилактика дефицита/недостаточности витамина D проводилась у детей более младшего возраста (таблица 1). Следует также отметить, что преобладающее большинство детей, которым проводилась медикаментозная профилактика дефицита витамина D, имели более тяжелую форму ДЦП (77,1 % с GMFCS IV-V), что, вероятно, свидетельствует о лучшей информированности медицинских специалистов о проблеме и, следовательно, назначении ими препаратов холекальциферола этой особо уязвимой категории пациентов, а также приверженности к лечению законных представителей ребенка.

Следующим этапом исследования явилась оценка статуса обеспеченности витамином D пациентов с ДЦП (рисунок 1).

Рисунок 1 – Статус обеспеченности витамином D детей с ДЦП

При анализе обеспеченности витамином D пациентов с ДЦП установлено, что дефицит и недостаточность витамина D регистрировались во всех группах исследования. Ожидаемо, что самая низкая обеспеченность витамином D наблюдалась у пациентов, которым не проводилась медикаментозная профилактика гиповитаминоза D (группа 3), суммарно дефицит и недостаточность витамина D в данной группе составили 92,0 %, в том числе − у каждого пятого ребенка (20,0 %) отмечался тяжелый дефицит. На фоне эпизодического приема препаратов холекальциферола (группа 2) дефицит и недостаточность витамина D выявлены в 76,6 % случаев, в том числе − у 1 пациента обнаружен тяжелый дефицит. У пациентов 1-й группы, несмотря на регулярный прием препаратов холекальциферола, дефицит и недостаточность суммарно составили 48,6 %, однако тяжелый дефицит витамина D не регистрировался. В то же время у 4 (11,4 %) пациентов данной группы выявлен высокий уровень витамина D и еще у 4 (11,4 %) – уровень витамина D с возможным проявлением токсичности.

В ходе дальнейшего исследования установлено, что в группе пациентов, принимавших препараты холекальциферола на регулярной основе, медиана сывороточной концентрации 25(OH)D была значимо выше по сравнению с группой пациентов, получавших их эпизодически и без дотации холекальциферола (30,8 нг/мл против 24,2 нг/мл и 15,1 нг/мл соответственно; $p<0,001$) (таблица 2).

Таблица 2 – Содержание 25(OH)D в сыворотке крови у детей с ДЦП, нг/мл

Категория пациентов	n	25(OH)D			p
		Me (LQ_{25}; UQ_{75})	min	max	
Группа 1	35	30,8 (22,1; 49,4)	12,5	>160	p_{1-2} <0,001 p_{1-3} <0,001 p_{2-3} <0,001
Группа 2	47	24,2 (16,7; 29,6)	8,7	49,3	
Группа 3	75	15,1 (10,4; 19,6)	2,3	48,7	
Всего	157	19,6 (14,4; 28,5)	2,3	>160	–

Учитывая регистрацию на фоне регулярного приема препаратов холекальциферола широкого диапазона значений кальцидиола (от 12,5 нг/мл до более 160 нг/мл), с практической точки зрения важным представляется анализ содержания 25(OH)D в сыворотке крови у детей с ДЦП в зависимости от получаемой суточной дозы холекальциферола (таблица 3).

Таблица 3 – Содержание 25(OH)D в сыворотке крови у детей с ДЦП в зависимости от суточной дозы препаратов холекальциферола, нг/мл

Суточная доза витамина D, МЕ/сут	n	25(OH)D			p
		Me (LQ_{25}; UQ_{75})	min	max	
500	7	26,1 (21,4; 28,5)	16,0	29,8	p_{1-2} =0,154 p_{1-3} =0,040 p_{1-4} =0,008 p_{2-3}=0,347 p_{2-4}=0,006 p_{3-4}=0,060
1000–1500	22	31,7 (22,1; 47,1)	12,5	114,3	
2000	2	42,25	36,9	47,6	
>2000	4	130,0 (78,7; 160,0)	57,3	>160	

Анализ данных таблицы 3 показывает, что на фоне приема препаратов холекальциферола в профилактической дозе 500 МЕ/сут медиана сывороточной концентрации 25(OH)D находилась в диапазоне недостаточности (26,1 нг/мл), при этом у одного пациента отмечался дефицит витамина D (16,0 нг/мл). При приеме препаратов холекальциферола в дозах 1000–1500 МЕ/сут медиана кальцидиола достигла оптимального уровня (31,7 нг/мл), тем не менее, около половины детей (45,4 %) имели дефицит и недостаточность витамина D (13,6 % и 31,8 % соответственно). Вместе с тем у 3 (13,6 %) пациентов зарегистрированы высокие уровни 25(OH)D, а у 1 (4,5 %) пациента – уровень витамина D с возможным проявлением токсичности. Препараты холекальциферола в дозе свыше 2000 МЕ/сут принимали 4 ребенка, при этом у одного ребенка выявлен высокий уровень 25(OH)D, а у 3 детей – уровень с возможным проявлением токсичности. Данные обстоятельства указывают на необходимость регулярного лабораторного контроля эффективности и безопасности проводимой медикаментозной профилактики дефицита витамина D у детей с ДЦП путем измерения уровня 25(OH)D в сыворотке крови с целью своевременной коррекции применяемой дозы витамина D. Однако в реальной клинической практике по ряду причин исследование уровня 25(OH)D нередко ограничено. Мы считаем, что в случае отсутствия возможности исследования уровня кальцидиола при проведении медикаментозной профилактики следует учитывать индивидуальные факторы риска пациента, включая его возраст, массу тела, уровень инсоляции, характер и рацион питания, наличие коморбидной патологии и анамнез приема лекарственных препаратов, влияющих на метаболизм витамина D. На наш взгляд, для большинства пациентов с ДЦП в возрасте от 2 до 18 лет в данной ситуации прием холекальциферола в дозе 1000 МЕ/сут безопасен и позволит избежать дефицита витамина D.

Заключение. В результате проведенного исследования установлено, что медикаментозную профилактику дефицита/недостаточности витамина D среди обследованных детей с ДЦП в возрасте от 2 до 18 лет на регулярной основе получали 22,3 % пациента, эпизодически – 29,9 %, не получали – 47,8 %. В то же время нами выявлена чрезвычайно высокая распространенность дефицита и недостаточности витамина D, достигающая 92 % у пациентов, которым не проводилась медикаментозная профилактика гиповитаминоза D, 76,6 % на фоне эпизодического и 48,6 % на фоне регулярного приема препаратов холекальциферола. Результаты нашего исследования подтверждают целесообразность оптимизации мероприятий по профилактике гиповитаминоза D среди детей с ДЦП, включая обязательную дотацию их рациона препаратами витамина D с учетом исходного уровня кальцидиола и индивидуальных факторов риска, а также периодический контроль уровня 25(OH)D с целью оценки эффективности и безопасности принимаемой дозы витамина D и при необходимости своевременной ее коррекции.

Литература

1. Дефицит витамина D в педиатрической практике: современные подходы к медицинской профилактике, диагностике, лечению: учеб.-метод. пособие / А.С. Почкайло [и др.]. – Минск: Капитал Принт, 2021. – 96 с.

2. Holick, M.F. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention / M.F. Holick // Rev Endocr Metab Disord. – 2017. – Vol. 18, № 2. – P. 153–165.

3. Joshi, M. Vitamin D Deficiency in Chronic Childhood Disorders: Importance of Screening and Prevention / M. Joshi, S. Uday // Nutrients. – 2023. – Vol. 15, № 12: 2805.

4. Akpinar, P. Vitamin D status of children with cerebral palsy: Should vitamin D levels be checked in children with cerebral palsy? / P. Akpinar // North Clin Istanb. – 2018. – Vol. 5, № 4. – P. 341–347.

5. Галашевская, А.А. Факторы риска и диагностика остеопороза у детей с детским церебральным параличом / А.А. Галашевская, А.С. Почкайло // Педиатрия. Восточная Европа. – 2020. – Т. 8, № 4. – С. 556–568.

6. Alenazi, K.A. Vitamin D deficiency in children with cerebral palsy: A narrative review of epidemiology, contributing factors, clinical consequences and interventions / K.A. Alenazi // Saudi J Biol Sci. – 2022. – Vol. 29, № 4. – P. 2007–2013.

7. Płudowski, P. Guidelines for Preventing and Treating Vitamin D Deficiency: A 2023 Update in Poland / P. Płudowski [et al.] // Nutrients. – 2023. – Vol. 15, № 3: 695.

8. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» / Союз педиатров России [и др.]. – М.: ПедиатрЪ, 2021. – 116 с.

9. Płudowski, P. 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 / P. Płudowski [et al.] // Endokrynol Pol. – 2013. – Vol. 64, № 4. – P. 319–327.

10. Arshad, H. Adjunctive vitamin D therapy in various diseases in children: a scenario according to standard guideline / H. Arshad // BMC Pediatr. – 2022. – Vol. 22, № 1: 257.

EVALUATION OF PREVENTIVE VITAMIN D IN CHILDREN WITH CEREBRAL PALSY

Halasheuskaya A.A.[1], Pachkaila A.S.[1], Bryl N.V.[2], Borisenko T.D.[3]

[1] Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education,
Minsk, Republic of Belarus,
[2] Minsk Regional Children's Clinical Hospital,
Lesnoy, Republic of Belarus,
[3] 1st City Clinical Hospital,
Minsk, Republic of Belarus,

The article presents an analysis of the prophylactic use of vitamin D (cholecalciferol) in children with cerebral palsy. The study included 157 children with cerebral palsy aged 2–18 years (median: 9.4 (6.1; 12.9) years), who were examined at the Republican Center for Children's Osteoporosis. It was found that 22.3 % of patients received drug prevention of vitamin D deficiency/insufficiency on a regular basis, 29.9 % occasionally, and 47.8 % did not receive it.

Keywords: cerebral palsy, vitamin D deficiency, cholecalciferol, prevention.

Поступила 25.09.2023

УДК 616-001-053.4

ВЕДУЩИЕ ВНЕШНИЕ ПРИЧИНЫ ТРАВМАТИЗАЦИИ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Гнедько Т.В.

Национальная академия наук Беларуси,
г., Минск, Республика Беларусь

Резюме. Среди ведущих внешних причин травматизации и повреждений у детей возрастной категории от рождения до 4-х лет отмечены травмы головы и шеи, термические и химические ожоги, последствия проникновения инородного тела через естественные отверстия. Снижению доли детей раннего возраста с последствиями от воздействия внешних причин способствовало внедрение новых форм профилактической работы по предупреждению травматизма на базе Модельных центров по обучению родителей.

Ключевые слова: дети, ранний возраст, внешние причины, травма.

Введение. Всемирная организация здравоохранения определила травматизм и насилие главными причинами гибели детей во всем мире [1, 2]. Формирование травматических повреждений непосредственно связано с анатомическими и физиологическими особенностями строения тканей детского организма.

Причинами летального исхода являются последствия воздействия на организм высокоэнергетического травматического поражения, значительно нарушающие компенсаторные возможности детского организма [3, 4]. Помимо смертельного исхода последствия детских травм приводят к повышению числа детей-инвалидов и снижению трудоспособного населения страны, в том числе и за счет родителей, осуществляющих временный или постоянный уход за детьми, получившими травму [5].

Для детей, пострадавших от травматических повреждений, требуются большие ресурсы на реабилитацию, непосредственно обусловливающую их будущее здоровье, образование и социальную адаптацию [6].

На протяжении 1990-х гг. и первого десятилетия нового столетия показатели детского травматизма имели устойчивую тенденцию роста и наибольшего уровня достигли в 2007 г. – 8719,5 на 100 тыс. детского населения. За период 2001–2011 гг. первичная заболеваемость травмами, отравлениями и другими воздействиями внешних причин выросла на 20,4 %, а среднегодовой темп прироста/убыли составил 1,7 %. В структуре травм, отравлений и других несчастных случаев в детском возрасте 1-е место занимали травмы конечностей (до 70 %), из них до 30 % составляли переломы костей. На травмы головы и шеи приходилось 10–15 %, ожогов – 4 %, травмы в области живота и спины – 3 %, травмы в области грудной клетки – 2 %, последствия проникновения инородного тела – 1,5 %; отравления и токсических действий других веществ – до 1,0 %, травмы, захватывающие несколько областей тела – 0,7 %; последствия травм – до 0,5 % и др. [7].

Исследование литературных источников и практического материала показало высокодостоверную связь элементов воспитания и заботы со стороны родителей и соответствующих служб по охране жизни детей и профилактике детского

травматизма. Отсутствие этой настороженности является причиной необдуманных поступков детей старшего возраста или любопытства у маленьких [8].

Успехи отдельных государств в снижении детской смертности от травм показывают, что многие причины травм и случаи смерти можно предотвратить.

Детский травматизм может быть снижен благодаря совместным усилиям общества и постоянной поддержки на всех уровнях государственного управления, выделению ресурсов, созданию организационно-кадрового потенциала и формированию системы программных целей и принципов, к реализации которых необходимо привлечение многих заинтересованных партнеров. Существует множество фактических данных, свидетельствующих о том, что прогресс возможен через принятие комплекса различных подходов и конкретных мер: изменение и проектирование окружающей среды, производство безопасной продукции, принятие законодательства, требующего осуществлять эти изменения, просвещение, в котором упор делается на безопасное поведение и важность использования средств и оборудования для его обеспечения, и др. [7]

За последние годы в Республике Беларусь значительно изменилось отношение к детскому травматизму и его профилактике. Данная проблема признается чрезвычайно актуальной и воспринимается как обязанность общества. Системная профилактика на доказательной основе является более эффективной мерой, чем трактовка травматизма как случайных и неизбежных несчастных случаев, которые можно смягчить только посредством просвещения. При этом сектор здравоохранения играет центральную координирующую роль, осуществляя мониторинг травматизма и его анализ, изучая его причины и механизмы, устанавливая приоритеты и привлекая к участию для выработки планов по профилактике другие секторы [7].

Благодаря совместной работе многих министерств и ведомств и проведению комплекса мероприятий по профилактике детского травматизма, в Республике Беларусь были достигнуты значительные положительные результаты. С 2011 по 2018 год детский травматизм (первичная заболеваемость) снизился на 4,8 % (с 8512,8 до 8157,7 на 100 тысяч детского населения), детская инвалидность в результате последствий травм и других воздействий внешних причин – на 32 % (с 0,5 до 0,34 на 10 тысяч), смертность детей от внешних причин – на 52,1 % (с 15,1 до 7,23 на 100 тысяч). Таким образом, основные индикаторы программы и проекта «Профилактика детского травматизма в Республике Беларусь» были достигнуты [9].

Инновационной формой профилактической работы явилось создание в 2017 году Модельного центра по обучению родителей основам безопасной жизнедеятельности детей раннего возраста на базе РНПЦ «Мать и дитя» по инициативе Представительства Детского Фонда ООН (ЮНИСЕФ) в Республике Беларусь с последующим расширением их числа по всей стране. Основные задачи Модельного центра включали создание условий для получения родителями информации по созданию безопасного пространства детям раннего возраста с использованием современных ресурсов и моделирования условий и навыков поведения по минимизации рисков травматизма [9].

По данным мониторингового информационно-методического отделения детского здоровья РНПЦ «Мать и дитя», на текущий период в республике функционирует 37 модельных центров для обеспечения качества профилактики травматизма и гибели детей раннего возраста от внешних причин с использованием инновационных форм информирования родителей и иных групп населения [10]. Наибольшее число

Модельных центров создано и функционирует в Минской области – 15 и Витебской области – 10 на базе областных и районных учреждений здравоохранения. Единичные центры открыты в Гродненской и Могилевской области и в г.Минске.

Индикатором эффективности профилактических мероприятий является оценка показателей заболеваемости, смертности и последствий от внешних причин для разных возрастных групп детского населения.

Цель исследования: определить ведущие причины травматизации детей раннего возраста.

Материалы и методы исследования. Изучена структура отдельных заболеваний после воздействия внешних причин, включая травмы головы и шеи, термические и химические ожоги, последствия проникновения инородного тела через естественные отверстия у детей Республики Беларусь разных возрастных групп (в процентах от общего числа случаев данного вида внешних причин) за период 2018–2021 гг. Результаты обследования обработаны при помощи программного обеспечения Windows, Excel.

Результаты исследования и их обсуждение. Отмечается связь отдельных причин травматизма с возрастом ребенка, стадией его развития, взаимодействием с окружающим миром и предпринимаемыми действиями. Среди младенцев первого года жизни причинами их травм наиболее часто указаны падения, аспирация пищей, ожоги кожи в возрасте 1–4 месяца; ожоги – 5 месяцев; падения с кроватки – 6 месяцев; аспирация инородных тел в дыхательные пути или пищеварительный тракт, ожоги, парезы, ушибы – 7–8 месяцев; отравления – 8–9 месяцев [1, 2]. По данным 2015 года в Беларуси от термических и химических ожогов страдали дети, среди которых около 60 % были в возрасте до 4 лет. Среди заболевших от проникновения инородных тел в дыхательные пути или пищеварительный тракт доля таких детей составляла до 45 %. Это возрастной период, когда уход за ребенком обеспечивает мама или близкие члены семьи [11].

В сравнении с организмом взрослого человека, детский организм имеет анатомические и физиологические особенности строения тканей. Дети обладают способностью к быстрому восстановлению функций. Однако в случае, когда превышена пороговая величина их физиологических возможностей, может быстро наступить декомпенсация витальных функций. У детей в ответ на травму головы развивается патологический ответ, сопровождаемый неврологической симптоматикой, тяжесть которой коррелирует с тяжестью травмы. Смещение костных отломков при травмах черепа у детей наблюдается редко. Головной мозг детей меньше страдает от травматического повреждения вследствие незрелости нервной ткани [8].

При проведении сравнительного анализа последствий от воздействия внешних причин с травмой головы и шеи отмечено преобладание доли детей возрастной категории от рождения до 4-х лет и снижение показателя с 37,0 % на 4,5 % к 2021 году. Последствия от термических и химических ожогов регистрировались у детей разного возраста и среди них долевое большинство составляли дети возрастной категории от рождения до 4 лет – 52,1 % в 2018 году с последующим снижением на 5,4 % к 2021 году. Среди заболевших от проникновения инородных тел в дыхательные пути или пищеварительный тракт преобладающая доля детей ранней возрастной группы составила в 2018 году 43,9 % и снизилась к 2021 году до 40,2 %.

По результатам анкетирования матерей до и после информационно-практических занятий в Модельном центре РНПЦ «Мать и дитя» доля информированных о высоком

риске травматизма ребенка в возрасте 2-х лет увеличилась на 35 %, опасности инородных предметов менее 3 см в диаметре – на 37 %, создание безопасных зон в ванной – на 31 % [9].

Увеличение числа Модельных центров по обучению родителей основам безопасной жизнедеятельности детей раннего возраста во всех областных регионах способствовало повышению уровня знаний и формированию практических навыков по созданию безопасного пространства для минимизации травматических повреждений и факторов, их определяющих. Для сохранения здорового потенциала детского населения необходимо совершенствование профилактической работы среди родителей.

Заключение. Среди ведущих внешних причин травматизации и повреждений у детей возрастной категории от рождения до 4-х лет отмечены травмы головы и шеи, термические и химические ожоги, последствия проникновения инородного тела через естественные отверстия.

Снижению доли детей раннего возраста с последствиями от воздействия внешних причин способствовало внедрение новых форм профилактической работы по предупреждению травматизма на базе Модельных центров по обучению родителей.

Литература

1. Всемирная организация здравоохранения. Доклад о профилактике детского травматизма в Европе. – Копенгаген: ВОЗ, 2009. – 98 с. – Доступен по: https://www.euro.who.int/ru/health-topics/Life-stages/child-and-adolescent-health/publications/2008/european-report-on-child-injuryprevention.

2. Всемирная организация здравоохранения. Всемирный доклад о профилактике детского травматизма. – ВОЗ, ЮНИСЕФ, 2008. – 40 с. – Доступен по: https://www.who.int/violence_injury_prevention/child/injury/world_report/en/.

3. Coran, A.G., Adzick, N.S., Krummel, T.M. et al. Pediatric Surgery. 7th ed. Elsevier Health Science / A.G. Coran [et al.]. – 2012; 1: 255–385.

4. McLaughlin, C. Timing of Mortality in Pediatric Trauma Patients: A National Trauma Databank Analysis / C. McLaughlin, J.A. Zagory, M. Fenlon [et al.] // Journal of Pediatric Surgery. – 2018; 53 (2): 344–51.

5. Симаходский, А.С. Медико-социальные аспекты формирования инвалидности детей младшей возрастной группы в Санкт-Петербурге за 2008–2017 годы / А.С. Симаходский, Л.Д. Севостьянова, Ю.В. Горелик, Ю.В. Лукашова // Профилактическая и клиническая медицина. – 2019; 3(72): 27–32.

6. Каган, А.В. Методологические и практические принципы формирования многоуровневой системы реабилитации детей 0–4 лет / А.В. Каган, Е.В. Плотникова, Ю.В. Горелик // Профилактическая и клиническая медицина. – 2020; 4(77): 60–7.

7. Белецкий, А.В. Детский травматизм в Республике Беларусь: стратегия профилактики и пути ее реализации на 2013–2015 годы / А.В. Белецкий, Л.Н. Ломать // Медицинские новости. – 2013. – №7 (226). – URL: https://cyberleninka.ru/article/n/detskiy-travmatizm-v-respublike-belarus-strategiya-profilaktiki-i-puti-ee-realizatsii-na-2013-2015-gody (дата обращения: 15.10.2023).

8. Савченко, И.В. Особенности травматических повреждений у детей и факторы, их определяющие (обзор литературы) / И.В. Савченко, Т.С. Автомонова, М.С. Мартинен // Медицина: теория и практика. – 2021. – №2. – URL: https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-travmaticheskih-povrezhdeniy-u-detey-i-faktory-ih-opredelyayuschie-obzor-literatury (дата обращения: 15.10.2023).

9. Гнедько, Т.В. Инновационные формы профилактики травматизма у детей раннего возраста / Т.В. Гнедько // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. Приложение. – 2022. – С.122–126.

10. Электронный ресурс: https://medcenter.by/struktura/monitoringovoe-informacionno-metodicheskoe-otdelenie-detskogo-zdorovja/

11. Гнедько, Т.В. Инновационные формы работы по профилактике травматизма и гибели детей раннего возраста от внешних причин / Т.В. Гнедько // Профилактика детского травматизма: Материалы республиканской научно-практической конференции / Хирургия. Восточная Европа. – Минск, 2017. – С. 20–25.

LEADING EXTERNAL CAUSES OF TRAUMATIZATION IN YOUNG CHILDREN

Gnedko T.V.

National Academy of Sciences of Belarus,
Minsk, Republic of Belarus

Among the leading external causes of trauma and damage in children aged from birth to 4 years are head and neck injuries, thermal and chemical burns, and the consequences of foreign body penetration through natural openings. The reduction in the proportion of young children with consequences from external causes was facilitated by the introduction of new forms of preventive work to prevent injuries based on Model Centers for Parent Training**.**

Keywords: children, early age, external causes, trauma.

Поступила 15.10.2023

УДК 616.3-008-07-053.31

СКРИНИНГОВАЯ ОЦЕНКА УРОВНЯ ОТДЕЛЬНЫХ ЗАМЕНИМЫХ И НЕЗАМЕНИМЫХ АМИНОКИСЛОТ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Гнедько Т.В.[1], Берестень С.А.[2], Крастелева И.М.[2], Зиновик А.В.[2], Мезян С.М.[2]

[1] Национальная академия наук Беларуси,
[2] Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Определены процентильные значения показателей цитруллина, заменимых аминокислот: аланина, аргинина, глутамина, глицина, орнитина, тирозина и незаменимых аминокислот: метионина, фенилаланина в сухих пятнах крови у новорожденных с отдельными состояниями перинатального периода. Выявлены положительная средней силы корреляционная связь между уровнем цитруллина и белком, отрицательная средней силы – между показателем цитруллина и креатинином. Скрининговая оценка уровня аминокислот у новорожденных с патологическими состояниями в сухом пятне крови методом тандемной масс-спектрометрии информативна, относится к кровесберегающим технологиям для внедрения в клиническую практику с целью оценки состояния здоровья при врожденных и приобретенных заболеваниях.

Ключевые слова: новорожденные, заменимые и незаменимые аминокислоты.

Введение. Аминокислоты относятся к органическим соединениям и являются основными структурными элементами, из которых строятся белки. Аминокислоты участвуют в процессах жизнедеятельности организма, включая синтез

нейромедиаторов и гормонов (тиреоидных, катехоламинов, серотонина, оксида азота, мелатонина), формирование клеток, рост и регенерацию тканей, поддержание мышечной массы, иммунные функции и пр. Источником аминокислот для синтеза белков организма преимущественно являются пищевые белки, которые после расщепления в кишечнике до аминокислот всасываются в кровь. Многие из них могут синтезироваться организмом, но часть (незаменимые аминокислоты) поступает только с пищей. Аминокислоты являются важными промежуточными метаболитами во многих метаболических путях – цикле мочевины для конвертации аммония в мочевину, цикле аланина для переноса азота и источников энергии из мышц в печень, образовании аммония в почках из глутамина и глутаминовой кислоты, образовании глутатиона для поддержания восстановительного потенциала внутри клеток и пр. Многие аминокислоты участвуют в реакциях конъюгации, связанных с экскреторными путями.

Нарушения метаболизма аминокислот, приводящие к их дефициту или аккумуляции в биологических жидкостях, проявляются симптомами разной степени тяжести, которые зависят от специфики и степени нарушений – угрожающие жизни критические состояния, задержка роста и развития, неврологическая симптоматика, нарушения пищеварения, дерматологические проявления и пр. Своевременное выявление и лечение таких нарушений, включая использование специфической диеты, позволяет поддержать баланс аминокислот.

Приобретенные расстройства метаболизма аминокислот возможны при эндокринных нарушениях, патологии печени, неврологических расстройствах, недостаточном питании, нарушениях обмена веществ, онкологических заболеваниях, почечной недостаточности, ожогах.

Скрининговая оценка уровня аминокислот плазмы в клинической практике используется для оценки состояния здоровья при приобретенных расстройствах и контроле проводимой терапии. Аминокислоты, играющие роль строительными блоками пептидов и белков, выполняют ряд важных функций, влияющих на большинство процессов в организме. Кроме аминокислот, входящих в состав белков, в организме имеется постоянный резерв «свободных» аминокислот, содержащихся в тканях и различных биологических жидкостях, которые находятся в динамическом равновесии.

Содержание аминокислот в пуповинной крови и у новорожденных определяется их уровнем у беременной женщины, состоянием фето-плацентарного комплекса, патологическими состояниями, характерными для перинатального периода.

В течение беременности свободные аминокислоты могут служить индукторами синтеза стероидных гормонов, участвуют в процессе биосинтеза гликопротеинов, порфиринов, нейромедиаторов, полиаминов и оксида азота. Уровень аминокислот в тканях и биожидкостях может служить диагностическим показателем при развитии некоторых патологических состояний [1].

Одной из свободных полузаменимых аминокислот является аргинин – предшественник в синтезе множества молекул, таких как оксид азота и полиамины, которые играют решающую роль во время беременности и развития плода. Пролину также принадлежит определенная роль в составе основного белка соединительной ткани – коллагена. Известно его влияние на развитие плаценты и плода за счет усиления плацентарного транспорта питательных веществ, ангиогенеза и синтеза белка [2]. Важную роль при беременности осуществляет орнитин, который вместе с аргинином причастен к синтезу соматотропного гормона, ответственного за рост

и анаболические процессы, пролиферацию, стимуляцию биосинтеза ДНК и РНК и оказывающего влияние на синтез белка [3, 4].

Возникновение патологических состояний у новорожденных связано с модификацией аминокислотного состава в амниотической жидкости и сыворотке пуповинной крови новорожденных. Формирование задержки роста плода сопряжено с нарушенным балансом в содержании аргинина, пролина и орнитина, что ассоциировано с церебральными поражениями у новорожденных. Изученные показатели могут быть использованы в качестве тестов ранней диагностики церебральных поражений у новорожденных с внутриутробной задержкой роста.

Сопоставление содержания аминокислот в изученных биожидкостях плода может дать возможность прогнозирования отсроченных неврологических нарушений у детей, а ранняя доклиническая диагностика церебральных поражений позволит своевременно назначить персонифицированную терапию. Необходимо дальнейшее проведение научных исследований [5].

Аминокислоты являются незаменимыми предшественниками в синтезе большого числа азотсодержащих соединений с широкими биологическими функциями [6]. Некоторые из этих биоактивных соединений являются нейротрансмиттерами (ГАМК, дофамин, серотонин), гормонами (адреналин, норадреналин, трийодтиронин, тироксин), вазодилятаторами, сигнальными молекулами (NO, CO и H2S), антиоксидантами (глутатион, креатинин, мелатонин, меланин и таурин), донорами метильных групп, а также ключевыми регуляторами метаболизма, роста, развития, иммунного ответа и здоровья. Метаболизм аминокислот изменяется при различных физиологических и патологических состояниях, приводя к изменению гомеостаза в целом [7]. Концепция о функциональных аминокислотах позволяет рассматривать аминокислоты как модификаторы гомеостаза, регулирующие ключевые метаболические пути и способствующие улучшению состояния здоровья, оптимальному росту, нервно-психическому развитию, лактации и репродукции [6]. Недостаточность функциональных аминокислот способна нарушать не только синтез белка, но и гомеостаз в целом.

Учитывая значимость обеспечения аминокислотами в период максимального напряжения метаболизма, каким является перинатальный период, следует максимально эффективно проводить коррекцию их баланса. При использовании различных вариантов питания у новорожденных необходимо учитывать возрастные особенности потребности в аминокислотах, а для эффективной утилизации использовать наиболее рациональные пути их введения в организм. При некоторых физиологических и особенно патофизиологических состояниях многие из заменимых аминокислот становятся функционально значимыми у новорожденных, и потребность в них не может быть полностью обеспечена путем эндогенного синтеза [8].

Метаболизм свободных аминокислот у новорожденных характеризуется следующими особенностями: повышенной потребностью в незаменимых аминокислотах по сравнению с детьми более старшего возраста; тенденцией к гиперфенилаланинемии и гиперметионинемии вследствие низкой активности фенилаланингидроксилазы и цистатионазы; относительной незаменимостью цистеина, тирозина, гистидина, лизина, аргинина и таурина [9].

В настоящее время недостаточно данных о метаболизме каждой аминокислоты у новорожденных.

Хорошо известны эссенциальные аминокислоты. У новорожденных являются незрелыми некоторые пути метаболизма, и к списку эссенциальных аминокислот добавляются гистидин, цистеин и тирозин, поскольку синтез гистидина из рибозо-5-фосфата, цистеина из метионина и тирозина из фенилаланина являются незрелыми. В грудном молоке все эссенциальные аминокислоты содержатся в достаточном количестве. Наоборот, тирозин и фенилаланин могут быть даже избыточны [10].

Метионин – незаменимая серосодержащая монокарбоновая аминокислота, донатор метильных групп в организме, участвующий в образовании холина, адреналина и др. биологически важных веществ. Также он служит источником серы при биосинтезе цистеина. Цистеин играет важную роль в формировании вторичной структуры белков за счет образования дисульфидных связей. У взрослых цистеин в достаточном количестве синтезируется из метионина. У детей незрелость ферментативных систем ограничивает различные этапы метаболизма, связанные с переносом сульфогрупп. Из-за недостаточной активности цистатионазы у детей способность синтезировать цистеин недостаточна. Поэтому для детей цистеин считается незаменимой аминокислотой.

Кроме эссенциальных, ряд аминокислот из группы неэссенциальных играет роль в регуляции процессов метаболизма. Такие аминокислоты, как глютамин, глютамат, аргинин, участвуют в регуляции экспрессии генов, выработке сигнальных молекул, участвуют в антиоксидантной защите, иммунных функциях [11, 12, 13]. Кроме того, эти три аминокислоты являются основными трофическими аминокислотами для энтероцитов, а также совместно с глицином регулируют функцию нейронов.

По малочисленным опубликованным данным, определение референсных интервалов для аминокислот и ацилкарнитинов в различных группах новорожденных относится к актуальной проблеме. При оценке методом тандемной масс-спектрометрии концентраций аминокислот и ацилкарнитинов наиболее значимые различия выявлены для аминокислот аргинина, лейцина, метионина, фенилаланина, тирозина, валина и пролина: концентрация этих аминокислот значимо выше в группах с низкой массой тела и меньшим сроком гестации при рождении. Полученные данные демонстрируют сложность интерпретации результатов, полученных у новорожденных, необходимость применения отдельных референсных интервалов для рожденных недоношенными [14].

Цель исследования: определение концентраций отдельных заменимых и незаменимых аминокислот в сухих пятнах крови у новорожденных с отдельными состояниями перинатального периода.

Материалы и методы исследования. Для определения и сравнительной оценки уровня цитруллина, заменимых аминокислот: аланина, аргинина, глутамина, глицина, орнитина, тирозина и незаменимых аминокислот: метионина, фенилаланина у 73 новорожденных, находившихся в РНПЦ «Мать и дитя», использовались клинический, лабораторный, статистический методы исследования. Определение уровня цитруллина, заменимых и незаменимых аминокислот проводили в сухих пятнах крови у детей в возрасте Me=6,0 (2,2–14,7) суток жизни на аппарате масс-спектрометр WallacMS2 Tandem Mass Spectrometer с системой жидкостной хроматографии Perkin Elmer Series 200, управляемый программным обеспечением Analystv1.4.1 и Neogramv.1.2.3; вспомогательное оборудование: WallacDBSPuncher, WallacNCSIncubator наборами реагентов NeoBase Non-derivatized MSMS Kit (Wallac Oy), Финляндия. Определение гематологических показателей периферической

крови с подсчетом лейкоцитарной формулы проводили на автоматическом гематологическом анализаторе Pentra 60 (Horiba AbX, Франция); определение биохимических показателей крови – турбидиметрическим методом на аппарате «KONELAB 30 I» (Thermo Scientific, USA); ультразвуковое исследование органов брюшной полости – с использованием аппарата «HDI-4000, Philips» (США).

Результаты обработаны с использованием программного обеспечения Windows-XP, Excel. Проверку нормальности распределения данных проводили с использованием критерия Колмогорова. При условии нормального распределения данных значения представляли как M±SD, где M – средняя арифметическая, SD – стандартное квадратичное отклонение. Различия между параметрами считали статистически достоверным при $p<0,05$. При распределении, отличающемся от нормального, данные представляли в виде Me (25 и 75 перцентиль), что характеризует среднее развитие признака в группе.

Результаты исследования и их обсуждение. Средний гестационный возраст обследованных младенцев был 36,4 (33,7–38,8) недель. Доношенных детей было 36/49,3 %, недоношенных – 37/50,7 %. Масса тела при рождении составила 2730,0 (2090,0–3330,0) г, длина тела – 49,0 (45,7–52,0) см, окружность головы – 33,0 (31,0–35,0) см, окружность груди – 31,0 (29,0–33,5) см. Мальчиков было 38/52,1 %, девочек – 35/47,9 %.

От третьей и более беременностей родилось 27/37,0 % детей, от первой беременности – 26/35,6 % младенцев, от второй – 20/27,4 % новорожденных. От первых родов было 45,2 % младенцев, от вторых и третьих и более – по 20/27,47 % детей соответственно. Возраст матерей колебался от 21 до 41 лет и составил 30,0 (27,0–36,0) лет. При абдоминальном родоразрешении родилось большинство (47/64,4 % младенцев (из них при экстренном родоразрешении – 38,4 % и плановом – 26,0 % детей), через естественные родовые пути – 26/35,6 % детей.

Тяжелое состояние при рождении оценивалось у 40/54,8 % детей, средней тяжести – у 28/38,4 % младенцев, удовлетворительное – у 5/6,8 % новорожденных. Максимальная убыль массы тела у детей обследованной группы составила 135,0 (95,0–180,0) г или 5,1 (3,5–6,7) % на 5,0 (4,0–6,0) сутки жизни. Клинические проявления желтухи отмечались у большинства (67,1 %) младенцев. Иктеричность кожных покровов появлялась к 2,0 (2,0–3,0) суткам жизни, длительность желтухи составила 9,0 (5,3–11,0) суток. Максимальный уровень общего билирубина был 155,5 (126,5–194,8) мкмоль/л на Me=5,0 (3,0–6,0) сутки жизни.

Основным заболеванием у каждого третьего ребенка были инфекции специфичные для перинатального периода и врожденная пневмония (по 34,2 % соответственно). Среди осложнений регистрировались дыхательная недостаточность у большинства (61,6 %) детей, синдром эндогенной интоксикации – у каждого третьего (30,1 %) младенца. Среди сопутствующей патологии преобладала неонатальная желтуха (57,2 %) и недоношенность (50,7 %), перинатальная энцефалопатия новорожденного регистрировалась у 36/49,3 % младенцев.

Нарушения системы пищеварения согласно заключительному клиническому диагнозу регистрировались у 12,3 % детей. В том числе ферментопатия неуточненная, парез кишечника, белково-энергетическая недостаточность регистрировались у 2,7 % детей соответственно; синдром срыгиваний и рвоты у новорожденного, дисбиоз кишечника, парез желудочно-кишечного тракта – у 1,4 % детей соответственно.

На момент определения заменимых и незаменимых аминокислот масса тела новорожденных составила Me=2837,50 (2152,50–3312,50) г.

У обследованных детей были проанализированы особенности энтерального питания. Усваивали питание все младенцы. На искусственном вскармливании находилось большинство детей (58/79,4 %), на смешанном – 11/15,1 % младенцев, на грудном вскармливании – 4/5,5 % новорожденных. Первоначальную массу тела восстановили все младенцы на 10,0 (8,0–12,7) сутки, прибавка к моменту выписки из стационара составила 415,0 (230,0–795,0) г.

Выписаны домой все дети с массой тела 3200,0 (2740,0–3695,0) г. Продолжительность пребывания новорожденных в родильном отделении РНПЦ «Мать и дитя» составила 4,0 (2,0–6,0) койко-дней, всего в стационаре новорожденные находились 21,0 (16,0–33,0) койко/дней.

При определении показателей заменимых и незаменимых аминокислот использовались оценочные таблицы, построенные по принципу перцентилей (P). Согласно общепринятым методам статистического анализа показатели в пределах P10–P90 считали нормальными, ниже P10 – сниженными показателями. Значения параметров показателя, превышающие P90, расценивались нами как высокие.

Процентильные значения показателей заменимых и незаменимых аминокислот у новорожденных представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Процентильные значения заменимых и незаменимых аминокислот у новорожденных детей, мкмоль/л

Показатели	Новорожденные дети, n=73						
Процентили, %	3	10	25	50	75	90	97
Цитруллин, мкмоль/л	7,46	8,70	10,00	14,50	17,75	27,00	35,62
Заменимые аминокислоты							
Аланин, мкмоль/л	299,96	329,60	380,00	442,00	535,00	580,60	670,92
Аргинин, мкмоль/л	4,89	5,95	8,85	12,00	20,25	40,30	44,87
Глутамин, мкмоль/л	281,48	390,80	483,00	627,00	759,00	891,80	1041,44
Глицин, мкмоль/л	239,48	250,40	332,00	400,00	472,00	578,40	641,76
Орнитин, мкмоль/л	17,16	19,40	38,00	62,00	87,00	118,80	184,28
Тирозин, мкмоль/л	77,16	86,80	102,00	113,00	132,00	177,00	212,68
Незаменимые аминокислоты							
Метионин, мкмоль/л	15,00	17,00	20,00	23,00	26,00	30,00	38,52
Фенилаланин, мкмоль/л	40,16	42,20	47,00	56,00	63,00	71,40	79,00

При исследовании гемограммы у обследованных детей анализировали количество лейкоцитов (нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, моноциты и лимфоциты), тромбоцитов, эритроцитов с интерпретацией их морфологических индексов (MCV – средний объем эритроцита, MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците), показатели гематокрита и гемоглобина. Гематологические показатели периферической крови анализировались при рождении и на момент определения цитруллина и аминокислот (6,0 (2,2–14,7) сутки). Как видно из таблицы 2, отмечалось статистически значимое снижение числа сегментоядерных и палочкоядерных нейтрофилов, статистически значимое увеличение числа эозинофилов, моноцитов и тромбоцитов к Me=6,0 (2,2–14,7) суткам жизни, что соответствует физиологическим изменениям в период адаптации новорожденного ребенка.

Таблица 2 – Гематологические показатели периферической крови у новорожденных в динамике анализируемого периода, M±SD

Показатели	Обследованная группа (n=73)		
	При рождении	Me=6,0 (2,2–14,7) сутки жизни	P
1	2	3	4
Эритроциты ($\times 10^{12}$/л)	5,10±0,96	4,98±0,86	–
Гемоглобин (г/л)	188,42±33,84	176,72±35,67	–
Гематокрит (%)	56,31±11,52	53,53±11,09	–
Лейкоциты ($\times 10^{9}$/л)	16,25±7,54	15,15±4,93	–
Палочкоядерные нейтрофилы (%) абс ($\times 10^{9}$/л)	5,96±4,47 0,94±0,74	3,54±2,47 0,55±0,51	P_{2-3}<0,001 P_{2-3}<0,01
Сегментоядерные нейтрофилы (%) абс ($\times 10^{9}$/л)	46,71±15,28 8,26±5,72	38,44±17,84 6,03±3,94	P_{2-3}<0,01 P_{2-3}<0,05
Лимфоциты (%) абс ($\times 10^{9}$/л)	37,84±15,07 5,56±2,26	43,07±17,12 6,31±2,46	– –
Моноциты (%) абс ($\times 10^{9}$/л)	6,65±3,54 1,06±0,70	9,97±4,46 1,50±0,82	P_{2-3}<0,001 P_{2-3}<0,01
Эозинофилы (%) абс ($\times 10^{9}$/л)	2,60±2,05 0,40±0,32	4,18±3,78 0,65±0,68	P_{2-3}<0,01 P_{2-3}<0,05
Тромбоциты ($\times 10^{9}$/л)	251,01±82,45	334,39±139,16	P_{2-3}<0,05
MCV (фл)	112,27±6,01	107,12±7,71	–
MCH (пг)	37,34±2,49	35,31±3,10	–

У детей обследованной группы определяли общий белок, общий билирубин, мочевину, глюкозу, креатинин при рождении и на момент определения цитруллина и аминокислот. В динамике неонатального периода отмечалось значимое увеличение общего билирубина и значимое снижение креатинина. Биохимические показатели крови у новорожденных в динамике анализируемого периода представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Биохимические показатели крови у новорожденных в динамике анализируемого периода, M±SD

Показатели	Обследованная группа (n=73)		P
	При рождении	Me=5,0 (2,0–11,22) сутки жизни	
1	2	3	4
Общий белок (г/л)	48,40±8,02	52,27±7,55	–
Общий билирубин (мкмоль/л)	42,78±14,17	121,87±66,89	P_{2-3}<0,001
Глюкоза (ммоль/л)	3,43±1,32	3,48±1,21	–
Мочевина (ммоль/л)	4,34±2,25	3,55±2,14	–
Креатинин (мкмоль/л)	65,14±22,52	50,50±22,70	P_{2-3}<0,01

Проведен корреляционный анализ между полученными данными цитруллина и биохимическими константами (общий белок, креатинин). Выявлены положительная средней силы корреляционная связь между показателем цитруллина и белком (r=0,33), доля вариабельности одного признака, зависящая от вариабельности второго признака, составила 12 %; отрицательная средней силы корреляционная связь между показателем цитруллина и креатинином (r=-0,37), доля вариабельности одного признака, зависящая от вариабельности второго признака, составила 14 %.

Всем обследованным детям проводилось ультразвуковое исследование органов брюшной полости на Me=9,0 (5,7–19,0) сутки жизни. Без патологии было 68,5 % детей. Расширение чашечек почки регистрировалось в 8,2 % случаев; реактивные изменения сосудов печени – в 6,8 % случаев; каликоэктазия почки – в 4,1 % случаев, обменная нефропатия – в 2,7 % случаев; пузырьки газа в воротной вене, микрокальцинаты почек, гепатомегалия, пневматизация кишечника – в 1,4 % случаев соответственно.

Заключение. Определены процентильные значения показателей цитруллина, заменимых аминокислот: аланина, аргинина, глутамина, глицина, орнитина, тирозина и незаменимых аминокислот: метионина, фенилаланина в сухих пятнах крови у новорожденных с отдельными состояниями перинатального периода.

Выявлены положительная средней силы корреляционная связь между уровнем цитруллина и белком (r=0,33), отрицательная средней силы – между показателем цитруллина и креатинином (r=-0,37).

Скрининговая оценка уровня аминокислот у новорожденных с патологическими состояниями в сухом пятне крови методом тандемной масс-спектрометрии информативна, относится к кровесберегающим технологиям для внедрения в клиническую практику с целью оценки состояния здоровья при врожденных и приобретенных заболеваниях.

Литература

1. Игнатко, И.В. Дифференциальная диагностика ранней и поздней форм синдрома задержки развития плода / И.В. Игнатко, Ю.В. Денисова, Ю.А. Филиппова, А.О. Дубинин // Уральский медицинский журнал. – 2020. – № 12. – С. 91–97.

2. Wu, G. Proline and hydroxyproline metabolism: implications for animal and human nutrition / G. Wu, F.W. Bazer, R.C. Burghardt, G.A. Johnson, S.W. Kim, D.A. Knabe, P. Li, X. Li, J.R. McKnight, M.C. Satterfield, T.E. Spencer // Amino Acids. – 2011. – № 4. – P. 1053–1063. – https://doi.org/10.1007/s00726-010-0715-z.

3. Lenis, Y.Y. Functional roles of ornithine decarboxylase and arginine decarboxylase during the peri-implantation period of pregnancy in sheep / Y.Y. Lenis, G.A. Johnson, X. Wang, W.W. Tang, K.A. Dunlap, M.C. Satterfield, G. Wu, T.R. Hansen, F.W. Bazer // J Anim Sci Biotechnol. – 2018. – №9. – P.10. – https://doi.org/10.1186/s40104-017-0225-x.

4. Wang, X. Functional roles of arginine during the peri-implantation period of pregnancy. III. Arginine stimulates proliferation and interferon tau production by ovine trophectoderm cells via nitric oxide and polyamine-TSC2-MTOR signaling pathways / X. Wang, R.C. Burghardt, J.J. Romero, T.R. Hansen, G. Wu, F.W. Bazer // Biol Reprod. – 2015. – №:3. – P.75. – https://doi.org/10.1095/biolreprod.114.125989.

5. Крукиер, И.И., Авруцкая, В.В., Нарежная, Е.В., Левкович, М.А., Кравченко, Л.В., Никашина А.А., Рожков А.В., Галусяк А.В. Роль продукции аминокислот в формировании церебральных поражений у новорожденных, родившихся у матерей с плацентарной недостаточностью и внутриутробной задержкой роста плода / И.И. Крукиер, В.В. Авруцкая, Е.В. Нарежная, М.А. Левкович, Л.В. Кравченко, А.А. Никашина, А.В. Рожков, А.В. Галусяк // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2022. – №4. – С.19–24. – https://doi.org/10.17116/rosakush20222204119.

6. Wu, G. Amino acids: metabolism, functions, and nutrition / G. Wu // Amino Acids. – 2009 May. – Vol. 37, N 1. – P. 1–17.

7. Brosnan, J. T. Creatine metabolism and the urea cycle / J.T. Brosnan, M.E. Brosnan // Mol. Genet. Metab. – 2010. – Vol. 100, Suppl. 1. – P. 49–52., Insulin resistance of protein metabolism in type 2 diabetes / S. Pereira [et al.] // Diabetes. – 2008 Jan. – Vol. 57, N 1. – P. 56–63.

8. Шейбак, Л.Н. Особенности обеспечения и потребность в аминокислотах в периоде новорожденности / Л.Н. Шейбак // Вестник ВГМУ. – 2015. – Том 14, №2. – С. 23–30.

9. Шейбак, Л.Н. Особенности метаболизма свободных аминокислот у плода и новорожденного / Л. Н. Шейбак // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2003. – № 2. – С. 14–18.

10. Burrin, D.G. Proteins and amino acids in enteral nutrition. / D.G. Burrin, T.A. Davis // Curr Opin Clin Nutr Metab Care. – 2004. – Jan. – №1. – P. 79–87.

11. Чубарова, А.И. Белок и аминокислоты в питании недоношенных / А.И. Чубарова, Н.П. Вайнштейн, Н.Н. Володин // Вопросы практической педиатрии. – 2013. – №1. – С. 40–49.

12. Elia, M. The use of glutamine in the treatment of gastrointestinal disorders in man / M. Elia, P.G. Lunn // Nutrition. – 1997. – Jul-Aug. – №7–8. – P. 743–7.

13. Jian, Z.M. The impact of alanylglutamine on clinical safety, nitrogen balance, intestinal permeability, and clinical outcome in postoperative patients: a randomized, double-blind, controlled study of 120 patients / Z.M. Jian, J.D. Cao, X.G. Zhu, W.X. Zhao, J.C. Yu, E.L. Ma, et al. // J Parenter Enteral Nutr. – 1999. – Sep-Oct. – № 5 Suppl. – S62–6.

14. Печатникова, Н.Л. Референсные значения аминокислот и ацилкарнитинов у доношенных и недоношенных новорожденных / Н.Л. Печатникова, Г.В. Байдакова, О.Е. Потехин, Т.Н. Кекеева, А.И. Денисенков, И.П. Витковская, Ю.Ф. Шубина, Е.Г. Морозик, Я.Д. Назаренко, Е.Ю. Захарова // Медицинская генетика. – 2023. – №1. – С. 12-21. – https://doi.org/10.25557/2073-7998.2023.01.12-21.

SCREENING ASSESSMENT OF THE LEVEL OF INDIVIDUAL ESSENTIAL AND ESSENTIAL AMINO ACIDS IN NEWBORNS

Gnedko T.V.[1], Beresten S.A.[2], Krasteleva I.M.[2], Zinovik A.V.[2], Mezyan S.M.[2]

[1] National Academy of Sciences of Belarus
[2] State Institution "Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child"
Minsk, Republic of Belarus

The percentile values of citrulline, nonessential amino acids: alanine, arginine, glutamine, glycine, ornithine, tyrosine and essential amino acids: methionine, phenylalanine in dried blood spots in newborns with certain conditions of the perinatal period were determined.

A positive average correlation was found between the level of citrulline and protein (r=0.33), a negative average correlation between the citrulline level and creatinine (r=-0.37).

Screening assessment of the level of amino acids in newborns with pathological conditions in a dried blood spot using tandem mass spectrometry is informative and refers to blood-saving technologies for implementation in clinical practice to assess health status in congenital and acquired diseases.

Keywords: newborns, nonessential and essential amino acids.

Поступила 14.09.2023

УДК 616-002.5-036.8-053:614.876(476)"2014-2022"

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ДЕТСКОГО, ПОДРОСТКОВОГО И ВСЕГО НАСЕЛЕНИЯ ПОСТРАДАВШИХ ОТ КАТАСТРОФЫ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС ОБЛАСТЕЙ И РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ В 2014–2022 ГОДЫ

Горбач Л.А.

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

Резюме. Установлено выраженное и умеренно выраженное снижение показателей заболеваемости туберкулезом детского, подросткового и всего населения пострадавших от катастрофы на Чернобыльской АЭС областей и Республики Беларусь в 2014–2022 годы. Вычислены прогнозные показатели заболеваемости туберкулезом в период пандемии COVID-19 и проведено их сравнение с регистрируемыми показателями. Установлено, что в первый год пандемии COVID-19 (2020) в большинстве наблюдений прогнозные показатели заболеваемости туберкулезом были выше регистрируемых показателей. В последующие годы пандемии COVID-19 (2021–2022) регистрируемые показатели были выше прогнозных, что указывает на отрицательное влияние пандемии COVID-19 на заболеваемость туберкулезом.

Ключевые слова: туберкулез, детское и подростковое население, прогнозные и регистрируемые показатели заболеваемости.

Введение. 37 лет прошло со дня аварии на Чернобыльской АЭС. Эта авария была самой масштабной катастрофой в истории человечества, сопровождавшейся массивным выбросом радиоактивных изотопов йода, цезия, стронция и других в окружающую среду. Территория площадью 155 тысяч квадратных километров, на которой проживало 7,1 миллиона человек, в том числе более 3 миллионов детей, была загрязнена опасным уровнем радиации [1]. В результате этой аварии было выброшено как минимум в 100 раз больше радиации, чем от двух атомных бомб, сброшенных на Хиросиму и Нагасаки вместе взятых [1].

В катастрофе пострадали три страны – Россия, Украина и Беларусь. Однако 70 % радиоактивных осадков обрушилось на Республику Беларусь, что сделало ее наиболее загрязненной из всех пострадавших стран [1]. На загрязненной территории

Республики Беларусь находилось 3 600 населенных пунктов, в том числе 27 городов, в которых проживало 2,2 миллиона человек [2].

Первым ожидаемым эффектом радиоактивного загрязнения было увеличение заболеваемости населения пострадавших территорий практически всеми формами злокачественных новообразований: особенно раком щитовидной железы, злокачественными новообразованиями крови и лимфатической системы, раком желудка, ободочной кишки, бронхов и легких, молочной железы, почки, мочевого пузыря [3]. Особенно высокий риск развития злокачественных новообразований наблюдался в наиболее пострадавших от катастрофы группах населения: дети, эвакуированные жители и участники ликвидаций последствий катастрофы на ЧАЭС [3].

Эпидемиологические исследования, проведенные учеными-фтизиатрами в первые годы после аварии на Чернобыльской АЭС, выявили значительное ухудшение эпидемической ситуации по туберкулезу в районах радиоактивного загрязнения [4, 5]. Вместе с тем большинство исследователей связывали неблагоприятные эпидемиологические тенденции в распространении туберкулеза в пострадавших районах с целым комплексом негативных факторов: сокращением профилактических рентгено-флюорографических обследований населения, возросшей миграцией, ухудшением экономического состояния, социальной дезадаптацией [5].

Цель. Целью настоящей работы было изучение динамики показателей заболеваемости туберкулезом детского, подросткового и всего населения пострадавших от аварии на Чернобыльской АЭС Гомельской и Могилевской областей, Республики Беларусь в 2014–2023 годы, а также исследование влияния пандемии COVID-19 на анализируемые показатели заболеваемости туберкулезом.

Материал и методы исследования. Материалом для исследования послужили данные Национальной платформы представления отчетности по показателям Целей устойчивого развития, информационных систем «Универсальный веб-портал статистических данных о детях» и «Веб-портал «Гендерная статистика» Национального статистического комитета Республики Беларусь. В качестве пострадавших от аварии на Чернобыльской АЭС областей были выбраны Гомельская и Могилевская область, где имеется наибольшее число пострадавших районов. В Гомельской области насчитывается 13 пострадавших районов, в Могилевской области – 5 пострадавших районов. Проведено сравнение динамики показателей заболеваемости за 2014–2022 годы. Вычислены среднегодовые темпы снижения показателей заболеваемости с помощью формулы Палтышева Ю.П. (1988) [6]. При значениях среднегодового темпа изменения в диапазоне от 0 до ±1,0 % тенденция показателя заболеваемости оценивалась как стабильная, при значениях в диапазоне от ±1,1 до ±5,0 % – как умеренная, при значениях более ±5,0 % – как выраженная. С помощью программы Excel построены модели линейной регрессии и тренды показателей заболеваемости туберкулезом. Надежность линии тренда проверена с помощью вычисления величины достоверности аппроксимации. Подсчитаны прогнозные показатели заболеваемости туберкулезом в каждый год пандемии COVID-19 – 2020, 2021 и 2022 годы. Проведено сравнение прогнозных и регистрируемых показателей заболеваемости туберкулезом с целью выявления влияния пандемии COVID-19 на заболеваемость туберкулезом среди детского, подросткового и всего населения пострадавших от аварии на Чернобыльской АЭС Гомельской и Могилевской областей, Республики Беларусь.

Результаты исследования и обсуждение. В 2014-2022 годы показатель заболеваемости туберкулезом среди всего населения Республики Беларусь снизился

значительно: с 34,6 на 100 тысяч населения в 2014 году до 15,0 в 2022 году или в 2,3 раза. Динамика данного показателя представлена на рисунке 1.

Рисунок 1 – Динамика показателя заболеваемости туберкулезом среди всего населения Республики Беларусь в 2014–2022 годы

С помощью программы Excel мы построили модель линейной регрессии показателя заболеваемости туберкулезом всего населения Республики Беларусь: $y = -3{,}45x + 38{,}61$. Достоверность модели высокая, поскольку величина достоверности аппроксимации $R^2 = 0{,}98$. Как видно из рисунка 1, тренд показателя заболеваемости туберкулезом всего населения Республики Беларусь в 2014–2022 годы имел устойчивую тенденцию к снижению в период пандемии COVID-19.

В Гомельской области показатель заболеваемости туберкулезом всего населения снизился с 47,7 на 100 тысяч населения в 2014 году до 24,7 в 2022 году или в 1,9 раза. Динамика этого показателя представлена на рисунке 2.

Рисунок 2 – Динамика показателя заболеваемости туберкулезом среди всего населения Гомельской области в 2014–2022 годы

На рисунке 2 представлена построенная нами модель линейной регрессии показателя заболеваемости туберкулезом среди всего населения Гомельской области: y = -4,25x + 52,59. Величина достоверности аппроксимации была самая высокая: R^2 = 1,00. Следовательно, построенный нами тренд достоверно показывал устойчивую тенденцию к снижению показателя заболеваемости туберкулезом среди всего населения Гомельской области в период пандемии COVID-19.

В Могилевской области показатель заболеваемости туберкулезом среди всего населения снизился с 42,5 на 100 тысяч населения в 2014 году до 17,4 в 2022 году или в 2,4 раза. Динамика этого показателя показана на рисунке 3.

Рисунок 3 – Динамика показателя заболеваемости туберкулезом среди всего населения Могилевской области в 2014–2022 годы

На рисунке 3 показана построенная нами модель линейной регрессии показателя заболеваемости туберкулезом среди всего населения Могилевской области: y = -4,12x + 48,55. Величина достоверности аппроксимации составила R^2 = 0,93, что указывает на высокую достоверность модели и надежность тренда. Как видно из рисунка 2, построенный тренд достоверно показывал устойчивую тенденцию к снижению показателя заболеваемости туберкулезом среди всего населения Могилевской области в период пандемии COVID-19.

Среднегодовые темпы изменения показателей заболеваемости туберкулезом всего населения, вычисленные нами с помощью формулы Палтышева Ю.П., составили –13,2 % в Республике Беларусь, –10,8 % в Гомельской и –13,4 % в Могилевской областях, что указывало на выраженную тенденцию к снижению.

За анализируемый период произошло существенное снижение показателей заболеваемости туберкулезом подросткового населения. Показатель заболеваемости туберкулезом подросткового населения Республики Беларусь снизился с 10,5 на 100 тысяч населения в 2014 году до 2,8 в 2022 году или в 3,8 раза. В Гомельской

области этот показатель снизился с 12,1 на 100 тысяч населения в 2014 году до 4,7 в 2022 году или в 2,6 раза. В Могилевской области отмечалось самое значительное снижение показателя заболеваемости туберкулезом подросткового населения. Этот показатель снизился с 16,6 на 100 тысяч населения в 2014 году до нуля в 2022 году. Динамика анализируемых показателей заболеваемости туберкулезом подросткового населения представлена на рисунке 4.

Рисунок 4 – Динамика показателей заболеваемости туберкулезом подросткового населения Республики Беларусь, Гомельской и Могилевской областей в 2014–2022 годы

Построить модели линейной регрессии показателей заболеваемости туберкулезом подросткового населения Республики Беларусь, Гомельской и Могилевской областей с величиной достоверности аппроксимации (R^2) выше 0,56 нам не удалось из-за высокой изменчивости показателей.

Как показали наши вычисления с помощью формулы Палтышева Ю.П., среднегодовые темпы изменения показателей заболеваемости туберкулезом подросткового населения Республики Беларусь, Гомельской и Могилевской областей имели выраженную тенденцию к снижению. Ниже всего из анализируемых показателей были среднегодовые темпы снижения показателя заболеваемости подросткового населения в Гомельской области (-15,9 %), выше всего – в Могилевской области (-25,8 %). В Республике Беларусь они составили -20,1 %.

За 2014–2022 годы отмечено существенное снижение показателей заболеваемости детского населения. Показатель заболеваемости туберкулезом детского населения Республики Беларусь снизился с 1,6 на 100 тысяч населения в 2014 году до 0,5 в 2022 году или в 3,2 раза. Динамика этого показателя представлена на рисунке 5.

Рисунок 5 – Динамика показателей заболеваемости туберкулезом детского населения Республики Беларусь в 2014–2022 годы

Как видно из рисунка 5, мы построили модель линейной регрессии показателя заболеваемости туберкулезом детского населения Республики Беларусь: $y = -0{,}18x + 1{,}57$. Достоверность модели высокая, поскольку величина достоверности аппроксимации $R^2 = 0{,}82$. Тренд показателя заболеваемости туберкулезом детского населения Республики Беларусь, представленный на рисунке 5, демонстрировал устойчивую тенденцию к снижению в период пандемии COVID-19.

Показатель заболеваемости туберкулезом детского населения Гомельской области снизился с 3,0 на 100 тысяч населения в 2014 году до 0,8 в 2022 году или в 3,8 раза. Показатель заболеваемости туберкулезом детского населения Могилевской области снизился с 1,2 на 100 тысяч населения в 2014 году до 0,6 в 2022 году или в 2 раза. Динамика этих показателей представлена на рисунке 6.

Рисунок 6 – Динамика показателей заболеваемости туберкулезом детского населения Республики Беларусь, Гомельской и Могилевской областей в 2014–2022 годы

Построить модели линейной регрессии показателей заболеваемости туберкулезом детского населения Гомельской и Могилевской областей с величиной достоверности аппроксимации (R^2) выше 0,70 нам не удалось из-за значительной изменчивости показателей.

Полученные нами с помощью формулы Палтышева Ю.П. среднегодовые темпы изменения показателей заболеваемости туберкулезом детского населения в Республике Беларусь (-18,5 %) и в Гомельской области (-29,9 %) имели выраженную тенденцию к снижению. Среднегодовой темп снижения показателя заболеваемости детского населения в Могилевской области составил -2,9 %, что оценивается как умеренная тенденция к снижению.

С помощью программы Excel мы определили прогнозные показатели заболеваемости туберкулезом населения Республики Беларусь, Гомельской и Могилевской областей в период пандемии COVID-19 (2020–2022 годы). Сравнили вычисленные нами прогнозные показатели с регистрируемыми. Эти данные представлены в таблицах 1, 2, 3.

Таблица 1 – Сравнение регистрируемых и прогнозных показателей заболеваемости туберкулезом населения Республики Беларусь в период пандемии COVID-19

Годы	Заболеваемость всего населения		Заболеваемость подросткового населения		Заболеваемость детского населения	
	Регистрируемые показатели	Прогнозные показатели	Регистрируемые показатели	Прогнозные показатели	Регистрируемые показатели	Прогнозные показатели
2020	12,6	14,4	2,6	3,0	0,3	0,3
2021	12,8	11,0	3,2	1,3	0,3	0,1
2022	15,0	7,5	2,8	0,0	0,5	0,0

Как видно из таблицы 1, в первый год пандемии COVID-19 (2020 год) прогнозные показатели заболеваемости туберкулезом всего населения и подросткового населения Республики Беларусь были выше регистрируемых: 14,4 и 12,6; 3,0 и 2,6 на 100 тысяч человек. Прогнозные и регистрируемые показатели заболеваемости туберкулезом детского населения совпадали – 0,3 на 100 тысяч человек. В следующие два года пандемии (2021 и 2022 годы) ситуация поменялась: все регистрируемые показатели заболеваемости были выше прогнозных: 12,8 и 11,0; 15,0 и 7,5 (все население); 3,2 и 1,3; 2,8 и 0 (подростковое население); 0,3 и 0,1; 0,5 и 0 (детское население). Таким образом, пандемия COVID-19 негативно сказалась на эпидемической ситуации по туберкулезу в Республике Беларусь, замедлила снижение показателей заболеваемости туберкулезом среди всего населения, а также среди подросткового и детского населения.

В таблице 2 представлены регистрируемые и прогнозные показатели заболеваемости туберкулезом населения Гомельской области в период пандемии COVID-19.

Таблица 2 – Сравнение регистрируемых и прогнозных показателей заболеваемости туберкулезом населения Гомельской области в период пандемии COVID-19

Годы	Заболеваемость всего населения		Заболеваемость подросткового населения		Заболеваемость детского населения	
	Регистрируемые показатели	Прогнозные показатели	Регистрируемые показатели	Прогнозные показатели	Регистрируемые показатели	Прогнозные показатели
2020	18,8	22,8	5	6,3	0	0
2021	22,6	18,6	4,9	4,7	0	0
2022	24,7	14,3	4,7	3,1	0,8	0

Как видно из таблицы 2, в первый год пандемии COVID-19 (2020 год) прогнозные показатели заболеваемости туберкулезом всего населения и подросткового населения Гомельской области были выше регистрируемых: 22,8 и 18,8; 6,3 и 5 на 100 тысяч человек. Прогнозные и регистрируемые показатели заболеваемости туберкулезом детского населения совпадали – 0 (ноль). В следующие два года пандемии (2021 и 2022 годы) ситуация поменялась: все регистрируемые показатели заболеваемости были выше прогнозных: 22,6 и 18,6; 24,7 и 14,3 (все население); 4,9 и 4,7; 4,7 и 3,1 (подростковое население); 0,8 и 0 (детское население). В 2021 году прогнозные и регистрируемые показатели заболеваемости туберкулезом детского населения совпали – 0 (ноль). Таким образом, пандемия COVID-19 негативно сказалась на эпидемической ситуации по туберкулезу в Гомельской области, замедлила снижение показателей заболеваемости туберкулезом среди всего населения, а также среди подросткового и детского населения. Регистрируемые показатели заболеваемости были выше прогнозных в течение двух лет пандемии, в 2021 и 2022 годы, за исключением показателя заболеваемости туберкулезом детского населения в 2021 году.

В таблице 3 представлены регистрируемые и прогнозные показатели заболеваемости туберкулезом населения Могилевской области в период пандемии COVID-19.

Таблица 3 – Сравнение регистрируемых и прогнозных показателей заболеваемости туберкулезом населения Могилевской области в период пандемии COVID-19

Годы	Заболеваемость всего населения		Заболеваемость подросткового населения		Заболеваемость детского населения	
	Регистрируемые показатели	Прогнозные показатели	Регистрируемые показатели	Прогнозные показатели	Регистрируемые показатели	Прогнозные показатели
2020	16,4	19,7	3,4	5,7	1,2	0,4
2021	16,2	15,6	3,4	2,8	0,6	0,3
2022	17,4	11,5	0	0	0,6	0,2

Как видно из таблицы 3, в первый год пандемии COVID-19 прогнозные показатели заболеваемости туберкулезом всего населения и подросткового населения Могилевской области были выше регистрируемых: 19,7 и 16,4; 5,7 и 3,4 на 100 тысяч человек. Прогнозный показатель заболеваемости туберкулезом детского населения был ниже регистрируемого: 0,4 и 1,2 на 100 тысяч человек. В следующие два года пандемии (2021 и 2022 годы) ситуация поменялась: все регистрируемые показатели

заболеваемости были выше прогнозных: 16,2 и 15,6; 17,4 и 11,5 (все население); 3,4 и 2,8 (подростковое население); 0,6 и 0,3, 0,6 и 0,2 (детское население). В 2021 году показатели прогнозные и регистрируемые показатели заболеваемости туберкулезом подросткового населения совпали – 0 (ноль). Таким образом, пандемия COVID-19 негативно сказалась на эпидемической ситуации по туберкулезу в Могилевской области, замедлила снижение показателей заболеваемости туберкулезом среди всего населения, а также среди подросткового и детского населения. Регистрируемые показатели заболеваемости были выше прогнозных в течение двух лет пандемии, в 2021 и 2022 годы, за исключением показателя заболеваемости туберкулезом подросткового населения в 2021 году, когда эти показатели совпали.

Заключение. На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Нами выявлено выраженное и умеренно выраженное снижение показателей заболеваемости туберкулезом детского, подросткового и всего населения Гомельской и Могилевской областей, пострадавших от катастрофы на Чернобыльской АЭС, и Республики Беларусь в 2014–2022 годы.

2. В первый год пандемии COVID-19 прогнозные показатели заболеваемости туберкулезом всего населения и подросткового населения Республики Беларусь были выше регистрируемых. Прогнозные и регистрируемые показатели заболеваемости туберкулезом детского населения совпадали – 0,3 на 100 тысяч человек. В следующие два года пандемии ситуация поменялась: все регистрируемые показатели заболеваемости были выше прогнозных. Это свидетельствует о том, что пандемия COVID-19 негативно сказалась на эпидемической ситуации по туберкулезу в Республике Беларусь, замедлила снижение показателей заболеваемости туберкулезом среди всего населения, а также среди подросткового и детского населения.

3. В первый год пандемии COVID-19 прогнозные показатели заболеваемости туберкулезом всего населения и подросткового населения Гомельской области были выше регистрируемых. Прогнозные и регистрируемые показатели заболеваемости туберкулезом детского населения совпадали – 0 (ноль). В следующие два года пандемии все регистрируемые показатели заболеваемости были выше прогнозных. В 2021 году прогнозные и регистрируемые показатели заболеваемости туберкулезом детского населения совпали. Таким образом, пандемия COVID-19 негативно сказалась на эпидемической ситуации по туберкулезу в Гомельской области, замедлила снижение показателей заболеваемости туберкулезом среди всего населения, а также среди подросткового и детского населения.

4. В первый год пандемии COVID-19 прогнозные показатели заболеваемости туберкулезом всего населения и подросткового населения Могилевской области были выше регистрируемых. Прогнозный показатель заболеваемости туберкулезом детского населения был ниже регистрируемого. В следующие два года пандемии все регистрируемые показатели заболеваемости были выше прогнозных. В 2021 году показатели прогнозные и регистрируемые показатели заболеваемости туберкулезом подросткового населения совпали – 0 (ноль). Таким образом, пандемия COVID-19 негативно сказалась на эпидемической ситуации по туберкулезу в Могилевской области, замедлила снижение показателей заболеваемости туберкулезом среди всего населения, а также среди подросткового и детского населения.

Литература

1. Chernobyl, a Continuing Catastrophe. – New York, Geneva: United Nations (OCHA/99/20); 2000. – 28 p.

2. Чернобыльская авария: последствия и их преодоление: Национал, докл. / Мин-во по чрезвычайн. ситуациям, НАН Беларуси; Под ред. Е.Ф. Конопли, И.В. Ролевича. – 2-е изд., перераб. и доп. – Барановичи: Укрупн. тип., 1998. – 102 с.

3. Веялкин, И.В. Риск развития злокачественных новообразований у населения, пострадавшего от катастрофы на ЧАЭС / И.В. Веялкин, С.Н. Никонович, С.В. Панкова, О.Н. Захарова, О.П. Овчинникова, Н.Н. Веялкина // Современные проблемы радиационной медицины: от науки к практике (г. Гомель, 26–27.10 2023 г.) Материалы Международной научно-практической конференции / Под общ. ред. доктора мед. наук, проф. А.В. Рожко. – Гомель, ГУ «Республиканский научно–практический центр радиационной медицины и экологии человека». – Гомель: ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2023. – С. 6.

4. Борщевский, В.В. Тенденции в заболеваемости туберкулезом после Чернобыльской аварии в Беларуси / В.В. Борщевский, О.М. Калечиц, А.В. Богомазова // Медико-биологические аспекты аварии на ЧАЭС. – № 1. – 1996. – С. 33–37.

5. Борщевский, В.В. Заболеваемость туберкулезом населения Беларуси до и после Чернобыльской катастрофы / В.В. Борщевский, О.М. Калечиц, А.В. Богомазова // Сборник «Девять лет Чернобылю. Медицинские последствия». – Минск. – 1995. – С. 131–141.

6. Антипова, С.И. Методы эпидемиологического анализа инфекционной и неинфекционной заболеваемости / С.И. Антипова, К.В. Мощик // Инструкция по применению методов эпидемиологического анализа заболеваемости. – Минск. – 1989. – 25 с.

INCIDENCE RATE OF TUBERCULOSIS AMONG CHILDREN, ADOLESCENTS AND ALL RESIDENTS IN THE CHERNOBYL NUCLEAR DISASTER-AFFECTED AREAS AND THE REPUBLIC OF BELARUS IN 2014–2022

Gorbach L.A.

State institution «Republican Scientific and Practical Centre «Mother and Child», Minsk, Republic of Belarus

A pronounced and moderately expressed decrease in the incidence of tuberculosis in children, adolescents and the entire population of the regions affected by the Chernobyl nuclear power plant disaster and the Republic of Belarus in 2014–2022 has been established. The predicted tuberculosis incidence rates during the COVID-19 pandemic have been calculated. We compared the predicted tuberculosis incidence rates with the recorded tuberculosis incidence rates. It was found that in the first year of the COVID-19 pandemic (2020), the predicted tuberculosis incidence rates were higher than the recorded tuberculosis incidence rates. In the subsequent years of the COVID-19 pandemic (2021–2022), the recorded tuberculosis incidence rates were higher than the predicted tuberculosis incidence rates. This indicates a negative impact of the COVID-19 pandemic on the incidence of tuberculosis.

Keywords: tuberculosis, child and adolescent population, predicted and recorded incidence rates.

Поступила 15.10.2023

УДК 616.24-002-056.7-053.31:579.63

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ У ДОНОШЕННЫХ И НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ВРОЖДЕННОЙ ПНЕВМОНИЕЙ В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Горячко А.Н.[1], Валентюкевич Т.С.[2], Клебеко Н.Е.[2], Немолякина Е.В.[2], Зорина Л.В.[2], Спургяш М.В.[2], Жидко Д.И.[2], Рудая О.А.[2], Казинец Т.А.[2], Жаборт А.А.[2]

[1]Белорусский государственный медицинский университет,
[2]Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Проведен микробиологический анализ 2741 изолятов, полученных из различных локусов у 53 доношенного и 168 недоношенных новорожденных с различной массой тела при рождении и врожденной пневмонией (ВП). Установлено, что в структуре материала у доношенных и недоношенных младенцев с низкой массой тела и ВП на первой неделе жизни преобладала грамположительная флора с высевами из околопупочной области, слизистых ротоглотки и конъюнктивы глаза. У недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией, очень низкой и экстремально низкой массой тела начиная с раннего и до конца неонатального периода преобладала смешанная микрофлора с высевами из наружного слухового прохода, интубационной трубки и слизистой оболочки ротоглотки.

Ключевые слова: микрофлора, чувствительность, новорожденные, врожденная пневмония.

Введение. В последние десятилетия этиологическая структура бактериальных инфекций у новорожденных детей претерпела изменения. Если в конце 20 века доминирующей генерализованной неонатальной инфекцией была грамположительная микрофлора, то в начале 21 века отмечается возрастающая роль грамотрицательной флоры [1, 2].

По данным ВОЗ, в мире отмечается рост устойчивости микроорганизмов (эшерихии коли, клебсиеллы пневмонии, золотистого стафилококка и стрептококка пневмонии) к антибактериальным лекарственным средствам [3].

Цель работы: провести микробиологический мониторинг и определить чувствительность микрофлоры к антибактериальной терапии у доношенных и недоношенных новорожденных с различной массой тела и врожденной пневмонией.

Материал и методы. Проведено обследование 221 новорожденного, находившихся в педиатрическом отделении для новорожденных, в отделении анестезиологии и реанимации (с палатами для новорожденных детей), педиатрическом отделении для недоношенных новорожденных ГУ «РНПЦ «Мать и дитя». Дети поступали на лечение и выхаживание из 22 роддомов и отделений анестезиологии и реанимации учреждений здравоохранения Республики Беларусь в период с 2017 по 2022 гг.

Все новорожденные были разделены на три группы.

Первую исследуемую группу составили 53 доношенных новорожденных с ВП, родившихся в сроке 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 и груди 34,0 (33,0–35,0) см.

Во второй исследуемой группе наблюдались 55 младенцев с ВП, низкой массой тела при рождении и синдромом дыхательных расстройств, родившихся в сроке гестации 35,0 (33,0–36,0) недель, массой тела 2080,0 (1870,0–2420,0) г, длиной тела 45,0 (42,0–46,0) см, окружностью головы 31,0 (31,0–33,0) см и груди 30,0 (28,0–31,0) см.

В третью исследуемую группу вошли 113 недоношенных новорожденных с ВП, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, синдромом дыхательных расстройств, родившихся сроке гестации 28,0 (27,0–30,0) недель, массой тела 990,0 (880,0–1350,0) г, длиной тела 36,0 (34,0–39,0) см, окружностью головы 26,0 (25,0–28,0) см и груди 23,0 (22,0–25,0) см.

Критериями постановки диагноза врожденной пневмонии являлись: клинические и лабораторные данные, наличие инфильтративных теней на рентгенограмме легких в первые 72 часа жизни. Критериями исключения являлись: наличие хромосомной патологии и генетических заболеваний, антенатально выявленные пороки развития, рождение в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий.

Для микробиологического мониторинга выполнялись посевы из слизистой оболочки ротоглотки, носа, интубационной трубки, конъюнктивы глаза, наружного слухового прохода, околопупочной области, пупочного кольца, крови, кала, мочи. Материал был проанализирован в зависимости от срока проведения исследования: при рождении, в ранний и поздний неонатальный период. Степень бактериального обсеменения выражалась в количестве колониеобразующих единиц на 1 стандартном тампоне или в 1 мл биожидкости при выявлении более 1000 микробных клеток.

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 Стъюдента (t), при отличном от нормального – медиану (Me) и интерквартильный размах (25 %–75 %). Для определения различий качественных величин использовался метод хи-квадрат Пирсона (χ^2), уточняющий критерий Йетса (χ^2й) или точный критерий Фишера (F), при множественности сравнений уточняющий критерий – критерий Фишера двусторонний (Fдв). Различия считали статистически достоверными при $p<0,05$ [4].

Результаты и их обсуждение. Проведен микробиологический анализ 512 изолятов, полученных из разных локусов у 53 доношенных новорожденных с ВП. На протяжении всего неонатального периода при изучении частоты обнаружения микроорганизмов из биологического материала высевы получены у 47/53 (88,7 %) обследованных детей, отсутствие роста отмечено у 6/53 (11,3 %). Только грамположительная микрофлора была выявлена у 36/53 (67,9 %) доношенных новорожденных, только грамотрицательная – у 7/53 (13,2 %), смешанная – у 4/53 (7,5 %) младенцев. Количество новорожденных с грамположительной микрофлорой было больше, чем с грамотрицательной (χ^2й=30,68, $p<0,001$) и смешанной ($F_{ДВ}$=0,39, $p<0,001$) (таблица 1).

Таблица 1 – Результаты микробиологического исследования среди доношенных новорожденных с врожденной пневмонией в динамике неонатального периода, абс. (%)

Микрофлора	Срок исследования неонатального периода			Статистическая значимость различий
	при рождении, n=53	ранний, n=53	поздний, n=53	
1	2	3	4	5
Грамположительная	14 (26,4)	35 (66,0)	9 (17,0)	$\chi^2_{й2-3}$=15,18, p<0,001 $\chi^2_{й2-4}$=0,89, p=0,346; $\chi^2_{й3-4}$=24,29, p<0,001
Грамотрицательная	3 (5,7)	4 (7,5)	0 (0,0)	$F_{ДВ2-3}$=0,00, p=1,00; $F_{ДВ2-4}$=0,03, p=0,243; $F_{ДВ3-4}$=0,04, p=0,118
Смешанная	1 (1,9)	1 (1,9)	2 (3,8)	$F_{ДВ2-3}$=0,00, p=1,00; $F_{ДВ2-4}$=0,00, p=1,00; $F_{ДВ3-4}$=0,00, p=1,00
Без высевов	35 (66,0)	13 (24,5)	42 (79,2)	$\chi^2_{й2-3}$=16,79, p<0,001 $\chi^2_{й2-4}$=1,71, p=0,191; $\chi^2_{й3-4}$=29,63, p<0,001

На протяжении неонатального периода зарегистрировано 94 результативных высева из разных локусов: 83/94 (88,3 %) с грамположительной (Staphylococcus haemolyticus – 26/94 (27,7 %), Staphylococcus epidermidis – 26/94 (27,7 %), Streptococcus spp. – 24/94 (25,5 %), Staphylococcus aureus – 4/94 (4,3 %), Enterococcus spp. – 3/94 (3,2 %)) и 11/94 (11,7 %) с грамотрицательной (Escherichia coli – 7/94 (7,4 %), грамотрицательная палочка – 3/94 (3,2 %), Klebsiella pneumoniae – 1/94 (1,1 %)) микрофлорой. Отмечен значимый рост числа высевов Staphylococcus haemolyticus (F=0,07, p=0,013) у новорожденных с момента рождения (2/22 (9,1 %)) до конца раннего неонатального периода (20/55 (36,4 %)).

Статистически значимые количества высевов из пупочного кольца регистрировалось на первой недели жизни и в поздний неонатальный период (F=0,28, p<0,001; $\chi^2_{й}$=4,27, p=0,039), из слизистой ротоглотки при рождении и в поздний неонатальный период ($\chi^2_{й}$=15,47, p<0,001; $\chi^2_{й}$=6,73, p=0,01) соответственно.

При анализе чувствительности грамположительной микрофлоры к антибактериальным препаратам у доношенных новорожденных с ВП из 83 высевов в течение неонатального периода выявлена наибольшая чувствительность к следующим антибактериальным препаратам: ванкомицину – в 54/83 (65,1 %) случаях, амикацину – в 29/83 (34,9 %), ципрофлоксацину – в 18/83 (21,7 %) и клиндамицину – в 16/83 (19,3 %). Отмечалось снижение чувствительности к клиндамицину (χ^2=8,05, p=0,005) и меропенему (F=0,08, p=0,038) к концу раннего неонатального периода и амикацину к концу неонатального периода (F=0,07, p=0,036).

Анализ чувствительности грамотрицательной микрофлоры к противомикробным препаратам в 11 высевах на протяжении неонатального периода показал, что наибольшая чувствительность выявлена к колистиметату натрия – в 9/11 (81,8 %), амикацину – в 7/11 (63,6 %), левофлоксацину – в 6/11 (54,5 %) и имипенему – в 5/11 (45,5 %) случаях. При этом не выявлено изменение чувствительности грамотрицательной микрофлоры к противомикробным препаратам [5].

Проведен микробиологический анализ 661 изолята, полученного из разных локусов у 55 недоношенных новорожденных с ВП, низкой массой тела при рождении и СДР. При изучении частоты обнаружения микроорганизмов из биологического материала высевы получены у 47/55 (85,5 %) обследованных детей, отсутствие роста отмечено у 8/55 (14,5 %) младенцев. Только грамположительная микрофлора была выявлена у 26/55 (47,3 %) недоношенных новорожденных, у 10/55 (18,2 %) высевалась только грамотрицательная микрофлора, у 11/55 (20,0 %) – смешанная. На протяжении неонатального периода количество новорожденных с грамположительной микрофлорой было больше, чем с грамотрицательной (χ^2й=9,29, p=0,002) и смешанной (χ^2й=7,98, p=0,005) (таблица 2).

Таблица 2 – Результаты микробиологического исследования среди недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией и низкой массой тела при рождении в динамике неонатального периода, абс. (%)

Микрофлора	Срок исследования неонатального периода			Статистическая значимость различий
	при рождении, n=55	ранний, n=55	поздний, n=55	
1	2	3	4	5
Грамположительная	12 (21,8)	19 (34,5)	15 (27,3)	χ^2й$_{2-3}$=1,62, p=0,204; χ^2й$_{2-4}$=0,20, p=0,656; χ^2й$_{3-4}$=0,38, p=0,536
Грамотрицательная	2 (3,6)	5 (9,1)	3 (5,5)	$F_{ДВ2-3}$=0,01, p=0,438; $F_{ДВ2-4}$=0,00, p=0,682; $F_{ДВ3-4}$=0,00, p=0,716
Смешанная	0 (0,0)	10 (18,2)	1 (1,8)	$F_{ДВ2-3}$=0,10, p=0,001; $F_{ДВ2-4}$=0,01, p=1,00; $F_{ДВ3-4}$=0,07, p=0,008
Без высевов	41 (74,5)	21 (38,2)	36 (65,5)	χ^2й$_{2-3}$=13,34, p<0,001; χ^2й$_{2-4}$=0,69, p=0,405; χ^2й$_{3-4}$=7,14, p=0,008

При изучении частоты обнаружения микроорганизмов из биологического материала на протяжении неонатального периода зарегистрировано 89 результативных высевов из разных локусов: 64/89 (71,9 %) с грамположительной (Staphylococcus epidermidis – 35/89 (39,3 %), Streptococcus spp. – 15/89 (16,9 %), Staphylococcus haemolyticus – 12/89 (13,5 %), Enterococcus spp. – 2/89 (2,2 %)) и 25/89 (28,1 %) с грамотрицательной (Escherichia coli – 15/89 (16,9 %), Klebsiella pneumoniae – 6/89 (6,7 %), Acinetobacter baumannii – 3/89 (3,4 %), грамотрицательная палочка – 1/89 (1,1 %)) микрофлорой. При этом наблюдался значимо высокий рост высевов Staphylococcus haemolyticus (F=0,08, p=0,025) в раннем неонатальном периоде по сравнению с поздним.

При оценке высевов из нестерильных локусов наиболее часто регистрировалось микробное обсеменение слизистой оболочки ротоглотки (50/89 (56,2 %) случаев) и пупочного кольца (12/89 (13,5 %)), а в высевах из стерильных локусов – из крови (3/89 (3,4 %) случая) и интубационной трубки (3/89 (3,4 %)). Статистически значимый рост микрофлоры отмечен из конъюнктивы глаза при рождении ($F_{ДВ}$=0,29, p<0,001).

При анализе чувствительности грамположительной микрофлоры к антибактериальным препаратам у недоношенных новорожденных второй исследуемой группы из 64 высевов в течение неонатального периода установлена наибольшая чувствительность к следующим антибактериальным препаратам: ванкомицину – в 43/64 (67,2 %) случаях, амикацину – в 19/64 (29,7 %), левофлоксацину – в 11/64 (17,2 %) и клиндамицину – в 7/64 (10,9 %) случаях. При этом установлено снижение активности цефтриаксона от момента рождения к концу раннего неонатального периода (F=0,14, p=0,025).

При анализе чувствительности грамотрицательной микрофлоры к лекарственным препаратам в 25 высевах на протяжении неонатального периода выявлена наибольшая чувствительность к следующим антибактериальным препаратам: колистиметату натрия – в 16/25 (64,0 %), левофлоксацину – в 8/25 (32,0 %), имипенему – в 6/25 (24,0 %) и меропенему – в 5/25 (20,0 %) случаях, без изменений чувствительности на протяжении неонатального периода [6].

Проведенный микробиологический анализ 1568 изолятов, полученных из разных локусов у 113 недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, СДР и ВП На протяжении неонатального периода при изучении частоты обнаружения микроорганизмов из биологического материала высевы получены у 110/113 (97,3 %) обследованных детей, отсутствие роста микрофлоры отмечено у 3/113 (2,7 %). У 45/113 (39,8 %) младенцев высевалась смешанная флора, у 27/113 (23,9 %) недоношенных новорожденных только грамположительная, у 38/113 (33,6 %) – только грамотрицательная. На протяжении неонатального периода количество новорожденных со смешанной микрофлорой было больше, чем с грамположительной (χ^2й=5,89, p=0,015) и не имело значимых различий по сравнению с грамотрицательной (χ^2й=0,69, p=0,408) (таблица 3).

Таблица 3 – Результаты микробиологического исследования среди недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении в динамике неонатального периода, абс. (%)

Микрофлора	Срок исследования неонатального периода			Статистическая значимость различий
	при рождении, n=113	ранний, n=113	поздний, n=113	
1	2	3	4	5
Грамположительная	12 (10,6)	17 (15,0)	26 (23,0)	χ^2й$_{2-3}$=0,63, p=0,426; χ^2й$_{2-4}$=5,35, p=0,021; χ^2й$_{3-4}$=1,84, p=0,175
Грамотрицательная	5 (4,4)	22 (19,5)	38 (33,6)	χ^2й$_{2-3}$=10,77, p=0,001; χ^2й$_{2-4}$=29,41, p<0,001; χ^2й$_{3-4}$=5,11, p=0,024
Смешанная	2 (1,8)	4 (3,5)	43 (38,1)	$F_{ДВ2-3}$=0,00, p=0,683; $F_{ДВ2-4}$=0,21, p<0,001; $F_{ДВ3-4}$=0,18, p<0,001
Без высевов	94 (83,2)	70 (61,9)	6 (5,3)	χ^2й$_{2-3}$=11,76, p<0,001; χ^2й$_{2-4}$=135,76, p<0,001; χ^2й$_{3-4}$=78,68, p<0,001

При изучении частоты обнаружения микроорганизмов из биологического материала, взятого на протяжении неонатального периода, зарегистрировано 608 высевов из разных локусов: 216/608 (35,5 %) с грамположительной (Staphylococcus epidermidis – 109/608 (17,9 %), Streptococcus spp. – 51/608 (8,4 %), Staphylococcus haemolyticus – 47/608 (7,7 %), Enterococcus spp. – 5/608 (0,8 %), Staphylococcus aureus – 4/608 (0,7 %)), 388/608 (63,8 %) с грамотрицательной (Acinetobacter baumannii. – 181/608 (29,8 %), Escherichia coli – 101/608 (16,6 %), Pseudomonas aeruginosa – 60/608 (9,9 %), Klebsiella pneumoniae – 46/608 (7,6 %)) микрофлорой и 4/608 (0,7 %) кандиды.

Отмечался значимый рост высевов Staphylococcus epidermidis (χ^2=14,41, p<0,001) к концу позднего неонатального периода. Особенностью грамотрицательной микрофлоры является статистически значимый рост: Acinetobacter baumannii и Escherichia coli с раннего неонатального (F=0,08, p<0,001; χ^2й=5,57, p=0,018) и до позднего неонатального (F=0,21, p=0,028; χ^2й=11,28, p<0,001) периода.

При оценке частоты 608 высевов микроорганизмов на протяжении неонатального периода установили, что из нестерильных локусов наиболее часто регистрировалось микробное обсеменение слизистой оболочки ротоглотки (309/608 (50,8 %) случаев) и слизистой оболочки носа (154/608 (25,3 %) случая), а из стерильных локусов – интубационной трубки – 65/608 (10,7 %)) и крови (23/608 (3,8 %) случая). Отмечался статистически значимый рост микроорганизмов со слизистой оболочки ротоглотки (χ^2й=5,09, p=0,024), интубационной трубки (χ^2й=5,86, p=0,016) и наружного слухового прохода (χ^2й=4,66, p=0,031) к концу позднего неонатального периода.

Оценка чувствительности грамположительной микрофлоры к антибактериальным препаратам у недоношенных новорожденных третьей исследуемой группы в 216 высевах в неонатальном периоде выявила наибольшая чувствительность к ванкомицину – в 104/216 (48,1 %), амикацину – в 32/216 (14,8 %), левофлоксацину – в 24/216 (11,1 %) и линезолиду – в 19/216 (8,8 %) случаях. В последующем отмечено снижение чувствительности грамположительной микрофлоры к левофлоксацину ($F_{ДВ}$=0,09, p=0,026) в раннем неонатальном периоде, а к ванкомицину (χ^2й=10,49, p=0,001; χ^2й=5,66, p=0,017), имипенему ($F_{ДВ}$=0,11, p=0,018; $F_{ДВ}$=0,03, p=0,038), меропенему ($F_{ДВ}$=0,09, p=0,026; $F_{ДВ}$=0,11, p<0,001) в позднем неонатальном периоде.

При оценке чувствительности грамотрицательной микрофлоры к противомикробным препаратам в 388 высевах на протяжении неонатального периода выявлена наибольшая чувствительность к антибактериальным препаратам: колистиметату натрия – в 185/388 (47,7 %), имипенему – в 53/388 (13,7 %), меропенему – в 49/388 (12,6 %), левофлоксацину – в 36/388 (9,3 %) случаях. С дальнейшим снижением чувствительности грамотрицательной микрофлоры к левофлоксацину (χ^2й=4,86, p=0,028) и амикацину (χ^2й=5,26, p=0,022) в позднем неонатальном периоде [7].

Заключение

1. На протяжении неонатального периода число доношенных новорожденных с ВП и грамположительной флорой превалировало над количеством младенцев с грамотрицательной микрофлорой. В раннем неонатальном периоде в данной группе отмечен рост высевов Staphylococcus haemolyticus из околопупочной области и слизистой ротоглотки. Наибольшая чувствительность грамположительной микрофлоры к антибактериальным препаратам отмечена к ванкомицину, амикацину, ципрофлоксацину и клиндамицину.

2. В течение неонатального периода число недоношенных новорожденных с ВП и низкой массой тела при рождении, имеющих только грамположительную флору, превышало количество детей только с грамотрицательной и смешанной микрофлорой. В раннем неонатальном периоде отмечался рост Staphylococcus haemolyticus из конъюнктивы глаза. Для грамположительной микрофлоры определена наибольшая чувствительность к ванкомицину, амикацину, левофлоксацину и клиндамицину.

3. Начиная с раннего и до позднего неонатального периода у недоношенных новорожденных с ВП, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении сочетание грамположительной и грамотрицательной микрофлоры преобладало над грамположительной. По микробиологическому мониторингу в этот промежуток времени отмечался рост высевов Staphylococcus epidermidis, Acinetobacter baumannii и Escherichia coli из наружного слухового прохода, интубационной трубки и слизистой оболочки ротоглотки. Чувствительность грамположительной микрофлоры к антибактериальным препаратам выявлена к ванкомицину, амикацину, левофлоксацину и линезолиду. Грамотрицательной микрофлоры: к колистиметату натрия, имипенему, меропенему и левофлоксацину.

Литература

1. Клинико-эпидемиологические особенности и органная дисфункция при неонатальном сепсисе / Х.С. Хаертынов [и др.] // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2019. – Т. 64, № 5. – С. 176–182. – doi: 21508/1027-4065-2019-64-5-176-182.

2. Антимикробная терапия у детей по Нельсону / Дж. Брэдли [и др.] // «ГРАНТ». – 2016. – С. 30–51.

3. Новые данные свидетельствуют о росте устойчивости к противомикробным препаратам по всему миру [Электронный ресурс] // Всемирная организация здравоохранения. – 2018. – Режим доступа: http://www.who.int/ru/news-room/detail/29-01-2018-high-levels-of-antibiotic-resistance-found-worldwide-new-data-shows. – Дата доступа: 04.06.2023.

4. 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, 2015. – 2016 с.

5. Горячко, А.Н. Чувствительность к антибактериальной терапии у доношенных новорожденных с врожденной пневмонией / А.Н. Горячко, А.В. Сукало // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя»; редкол.: Е. А. Улезко, И. В. Курлович. – Минск, 2019. – Вып. 12. – С. 236–241.

6. Горячко, А.Н. Микробиологический мониторинг и чувствительность к антибактериальной терапии у недоношенных младенцев с низкой массой тела и врожденной пневмонией / А.Н. Горячко // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя»; редкол.: Е.А. Улезко, И.В. Курлович. – Минск, 2019. – Вып. 12. – С. 230–236.

7. Горячко, А.Н. Эффективность антибактериальной терапии у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела и врожденной пневмонией / А.Н. Горячко, А.В. Сукало, З.В. Блыга // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя»; редкол.: Е.А. Улезко, И.В. Курлович. – Минск, 2019. – Вып. 12. – С. 241–246.

MICROBIOLOGICAL MONITORING IN FULL-TERM AND PREMATURE NEWBORNS WITH CONGENITAL PNEUMONIA IN THE NEONATAL PERIOD

Harachka A.M.[1], Valentyukevich T.S.[2], Klebeko N.E. [2], Nemolyakina E.V. [2], Zorina L.V.[2], Spurgyash M.V. [2], Zhidko D.I. [2], Rudoy O.A. [2], Kazinets T.A. [2], Zhabor A.A. [2]

[1] Educational institution «Belarusian State Medical University»,
[2] State institution «Republican Scientific and Practical Centre «Mother and Child»,
Minsk, Republic of Belarus

Microbiological analysis of 2741 isolates obtained from various loci in 53 full-term and 168 premature newborns with different birth weights and congenital pneumonia (VP) was carried out. It was found that the structure of the material in full-term and premature infants with low body weight and VP in the first week of life was dominated by gram-positive flora with seeding from the umbilical region, mucous membranes of the oropharynx and conjunctiva of the eye. In premature newborns with congenital pneumonia, very low and extremely low body weight, from the early to the end of the neonatal period, mixed microflora with seeding from the external auditory canal, intubation tube and oropharyngeal mucosa prevailed.

Keywords: microflora, sensitivity, newborns, congenital pneumonia.

Поступила 01.09.2023

УДК 616.1-008-06: [616.61-036.11-02:616.94-022.7]-08-053.31

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО ПОДХОДА ПРИ КОРРЕКЦИИ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У НОВОРОЖДЕННОГО С ОСТРЫМ ПОЧЕЧНЫМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ НА ФОНЕ БАКТЕРИАЛЬНОГО СЕПСИСА

Дегтярева Е.В. [1], Лемешко Ю.И. [2]

[1]Учреждение здравоохранения «5-я городская клиническая больница»,
[2]Государственное учреждение образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Неонатальный сепсис является одной из основных причин заболеваемости и смертности у новорожденных. Развитие шока и острого почечного повреждения осложняет прогноз и определяет необходимость патогенетически обоснованного и персонализированного подхода при интенсивной терапии данного критического состояния. Авторами описан случай лечения тяжелого неонатального сепсиса с применением фокусной эхокардиографии и допплерометрии церебрального и ренального кровотока для подбора вазоактивных препаратов, а также ранним

проведением перитонеального диализа с целью коррекции волемического статуса и метаболических нарушений.

Ключевые слова: неонатальный сепсис, фокусная эхокардиография, острое почечное повреждение, перитонеальный диализ.

Введение. Неонатальный сепсис (НС) характеризуется неадекватной системной воспалительной реакцией на инфекцию и предполагает наличие бактериемии и полиорганной недостаточности: синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдрома), сердечно-сосудистой и почечной недостаточности, недостаточности других органов и систем [1]. Самым серьезным и опасным осложнением НС является септический шок (СШ), отличающийся от других видов шока развитием резкого дисбаланса между потребностью организма в кислороде и его доставкой. Летальность при СШ достигает 58 – 60 %, а при сочетании с анурией на фоне острого почечного повреждения (ОПП) – до 90 % [2, 3].

Развитие острого почечного повреждения (ОПП) при НС имеет многофакторный характер. Гипоксия вызывает нейроэндокринные изменения (гиперальдостеронизм, увеличение секреции ренина, антидиуретического гормона и др.), которые приводят к вазоконстрикции и нарушению перфузии почек. Вследствие этого развивается олигоанурия, гипергидратация и электролитные нарушения. Ренальная вазоконстрикция и гипоперфузия сочетаются с внутрипочечным шунтированием области коркового вещества, в результате чего повреждаются локализующиеся там проксимальные канальцы большинства нефронов. Процесс усугубляют метаболический ацидоз, ДВС-синдром, циркулирующие эндотоксины и медиаторы воспаления, обладающие токсическим действием на паренхиму почек [1, 2]. Избыточное или патогенетически необоснованное применение вазопрессорных препаратов при лечении СШ может поддерживать ренальный вазоспазм, увеличивая почечное повреждение [4].

Эхокардиография (Эхо-КГ) представляет собой объективный метод, позволяющий оценить не только структуру и морфологию сердца, но и состояние гемодинамики. С помощью ЭХО-КГ можно охарактеризовать следующие гемодинамические переменные: сократимость миокарда, преднагрузку, постнагрузку. Оценка органного кровотока с помощью допплерометрии дает представление о перфузии органов. Информация, полученная в ходе данных исследований, может быть полезна в определении лечебной тактики [4, 5].

Цель работы: описание клинического случая НС, вызванного ассоциацией микроорганизмов (кишечная палочка и фекальный энтерококк), осложнившегося развитием СШ и ОПП, и разбор особенностей гемодинамической поддержки с учетом данных, полученных при фокусной эхокардиографии.

Материалы и методы. Лечение и обследование ребенка проводилось в отделении анестезиологии, интенсивной терапии и реанимации для новорожденных детей (ОАИРН) УЗ «5-я ГКБ» г. Минска согласно действующему клиническому протоколу. Для контроля инвазивного артериального давления был установлен периферический артериальный катетер в лучевой артерии слева. Показатели функциональной эхокардиографии оценивались с помощью ультразвукового аппарата GE LOGIQ E7. Проводилось измерение линейных показателей левого желудочка, вычисление ударного объема и фракции выброса, сердечного выброса, кровотока в верхней полой вене и нисходящей аорте. По формуле в программе Excel вычислялись значения общего периферического сосудистого сопротивления. Параллельно проводилась оценка почечного кровотока и допплерометрия сосудов головного мозга.

Вазоактивная и инотропная поддержка назначалась с учетом данных, полученных при фокусной эхокардиографии [4], [5]. Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием пакета прикладных программ «StatSoft STATISTICA» 10.0.

Результаты и обсуждения. Живой доношенный мальчик родился путем операции кесарева сечения в сроке гестации 41 неделя 6 дней. Течение беременности осложнилось протеинурией и анемией во 2–3 триместрах. Осложнениями родов явились преждевременное излитие околоплодных вод и длительный безводный период.

Масса тела при рождении составила 3370 г, длина 54 см, окружность головы 34 см, окружность груди 32 см. Оценка по шкале АПГАР: 8/8 (ИВЛ).

Тяжесть состояния при рождении была обусловлена аспирацией мекония, нарастающей дыхательной недостаточностью. После проведения первичной реанимационной помощи ребенок на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) транспортирован в отделение реанимации новорожденных, где начата интенсивная посиндромная терапия. Через 5 часов после рождения отмечалось ухудшение состояния, обусловленное развитием легочного кровотечения и артериальной гипотензии. Проведена заместительная трансфузионная терапия, скорректированы режим и параметры ИВЛ (ребенок переведен на высокочастотную ИВЛ), под контролем болевой реакции назначена седативная терапия. На фоне волемической ресусцитации индуцирована инотропная и вазопрессорная поддержка (добутамин 15 мкг/кг/мин, норэпинефрин 0,15 мкг/кг/мин, эпинефрин 0,15 мкг/кг/мин). В течение первых часов жизни диурез составил 0,75 мл/кг/час; с 6-го часа жизни и далее отмечалась анурия.

На 2-е сутки жизни состояние прогрессивно ухудшалось за счет нарастания проявлений ДВС-синдрома (легочное, желудочно-кишечное кровотечение, кровоточивость из мест инъекций), развития комбинированного катехоламинрезистентного шока. Учитывая клинические данные и отрицательную динамику маркеров воспалительного ответа, произведена смена стартовой АБ-терапии (ампициллин-сульбактам+амикацин) на деэскалационную (меропенем+ванкомицин).

Выполнена ультразвуковая оценка центральной и периферической гемодинамики. Признаков нарушения систолической функции миокарда не выявлено (оценивалась фракция укорочения – 38 %, фракция выброса левого желудочка по Тейхольц – 72 %, амплитуда движения латерального кольца трикуспидального клапана – 8 мм). Признаков снижения преднагрузки также не было выявлено: сердечный выброс (СВ) левого желудочка составил 200 мл/кг/мин, кровоток в нисходящей аорте – 170 мл/кг/мин, кровоток в верхней полой вене (60 мл/мин). Выявлены ЭХО-признаки легочной гипертензии (D-образная форма левого желудочка при сканировании по короткой оси, патологическая регургитация на трикуспидальном клапане, преобладание размеров правых камер сердца над левыми, а также увеличение диаметра нижней полой вены (5 мм). Расчетное общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) составило 2900 дин*с*см$^{-5}$. Таким образом, особенностью гемодинамического статуса явилось сочетание низкого ОПСС с высоким легочным сосудистым сопротивлением. С учетом этого была увеличена доза норадреналина до 0,3 мкг/кг/мин, адреналина до 0,2 мкг/кг/мин, добутамин продолжен в дозе 10 мкг/кг/мин, дофамин в дозе 5 мкг/кг/мин. С люзитропной целью и для снижения легочного сосудистого сопротивления назначен милринон в поддерживающей дозе 0,5 мкг/кг/мин. С противошоковой целью назначен гидрокортизон в дозе 2 мг/кг каждые 6 часов. На фоне терапии наблюдалось постепенное увеличение

показателей среднего инвазивного артериального давления (АД) до 40 – 42 мм рт. ст., диастолического – более 30 мм рт. ст.; увеличение ОПСС до 4000 дин*с*см$^{-5}$. При этом незначительно выросли показатели сердечного выброса (СВ) левого желудочка и кровотока в нисходящей аорте (225 мл/кг/мин и 198 мл/кг/мин соответственно). Улучшилась сатурация, показатели газового состава крови и лактата. Однако отсутствие диуреза требовало дальнейшего поиска путей оптимизации волемического и гемодинамического статуса пациента.

При ультразвуковом исследовании почек исключены врожденные аномалии мочевыделительной системы и выявлена полная проходимость всех сегментов почечных артерий. Систолическая скорость в правой почечной артерии составила 0,7 м/сек, в левой – 0,6 м/сек; индекс резистентности (ИР) – справа 0,8; слева 0,75. Дальнейшее усиление вазопрессорной терапии в попытке увеличить фильтрационное давление приводило к росту частоты сердечных сокращений и возрастанию ИР, а также уменьшению показателей СВ. Кроме того, при исследовании церебральной гемодинамики выявлены нарушения в виде вазоспазма (ИР более 1), маятникообразного характера кровотока в вене Галена. Учитывая повышение ИР в почечных и мозговых артериях, принято решение не усиливать вазопрессорную поддержку, стремиться к поддержанию достигнутого уровня сердечного выброса, среднего артериального давления и избеганию их колебаний. В течение 3-х часов удалось снизить дозировку эпинефрина до 0.15 мкг/кг/мин, а затем до 0.1 мкг/кг/мин. На фоне нормализации АД назначался фуросемид микроструйно и титрованием, однако диуретического эффекта получено не было.

На 3-и сутки жизни, учитывая анурию и гипергидратацию на фоне сепсиса и ОПП (патологическая прибавка массы тела составила 25 %), несмотря на отсутствие электролитных нарушений и значимого нарастания креатинина, решением консилиума по жизненным показаниям и как единственный вариант улучшения состояния ребенка начато проведение заместительной почечной терапии – острого перитонеального диализа (ПД) в круглосуточном режиме. Под ультразвуковым контролем в брюшную полость установлен катетер 5F. Стартовый раствор для начала ПД – стандартный 2,3 % раствор Bicavera (Fresenius Medical Care AG&Co) + 100 мл 40 % глюкозы в 2 литра диализата, залив по 35 мл, время экспозиции в брюшной полости 1 час. В диализирующий раствор добавлен цефазолин в дозе 500 мг и 1000 МЕ гепарина. Скорректирована антибактериальная терапия: ванкомицин временно отменен с учетом его нефротоксичности, меропенем продолжен в дозе, соответствующей скорости клубочковой фильтрации менее 10 мл/мин/1,73м^2. Объем инфузионной терапии проводился из расчета 2/3 жидкости поддержания в 1-е сутки перитонеального диализа, после 1-х суток – в зависимости от объема ультрафильтрации. Титрование фуросемида продолжено в дозе до 8 мг/кг/сут. Через 3 часа от начала ПД появился диурез в виде «мясных» помоев. В течение суток ультрафильтрация составила 25 – 30 мл/час, к концу 1-х суток ПД собственный диурез достиг 2 мл/кг/час. В последующем удалось снизить дозы вазопрессорных препаратов под контролем целевого СВ и показателей инвазивного АД. Динамика лабораторных и гемодинамических показателей, потребность в инотропной и вазопрессорной поддержке отражены в таблице 1.

Таблица 1 – Динамика лабораторных данных, показателей гемодинамики, диуреза, потребность в инотропной и вазопрессорной поддержке

Показатели	Сутки жизни								
	2	3	4	5	6	7	8	9	12
		Перитонеальный диализ							
Креатинин, ммоль/л	134	191	216,8	203	196	220	152	42	33
Мочевина, ммоль/л	4,81	6,35	9,2	10,6	12,6	17,9	16,0	7,6	7,1
Калий, ммоль/л	3,2	3,8	4,4	4,2	3,7	4,0	3,22	3,5	4,2
pH	7,14	7,22	7,27	7,34	7,43	7,43	7,36	7,43	7,39
Лактат, ммоль/л	11	9,7	4,0	3,0	2,9	3,0	2,9	2,5	7,0
Серд.выброс, мл/кг/мин	201	235	258	330	290	–	–	–	242
ОПСС: миним макс	3000 4200	2914 4355	3940 5080	5870 6214	5240 6145	–	–	–	4160 4590
Сут.диурез, мл/кг/час	0	0	2,5	6,2	4,3	3,3	5,5	3,0	3,5
Дофамин, мкг/кг/мин	–	5	5	5	–	–	–	–	–
Добутамин, мкг/кг/мин	15	10	7	5	–	–	–	–	–
Эпинефрин, мкг/кг/мин	0,15	0,2	0,1	–	–	–	–	–	–
Норэпинефрин, мкг/кг/мин	0,15	0,3	0,15	0,05	–	–	–	–	–
Милринон, мкг/кг/мин	–	0,5	0,5	0,25	–	–	–	–	–

На фоне проводимого ПД персистировали проявления ДВС-синдрома (легочное и желудочно-кишечное кровотечение), в связи с чем неоднократно проводилась заместительная таргетная трансфузионная терапия (свежезамороженная плазма, концентрат протромбинового комплекса, фактор свертывания крови VIII, фитоменадион), а также коррекция анемического синдрома. Учитывая клинико-лабораторные данные и данные микробиологического мониторинга (плацента матери – кишечная палочка, ухо – фекальный энтерококк), к меропенему добавлен линезолид.

ПД проводился в течение 72 часов, затем под контролем клинико-лабораторных данных был приостановлен. На 6-е сутки жизни отменена инотропная и вазопрессорная терапия. Перитонеальный дренаж функционировал в течение 7 дней, затем был удален. Осложнений ПД не отмечалось. На 7-е сутки жизни ребенок переведен на конвенциональную ИВЛ, на 8-е сутки – на вспомогательный режим ИВЛ. Для продолжения лечения и последующей реабилитации ребенок переведен на IV технологический уровень оказания перинатальной помощи. Дальнейшая динамика состояния ребенка положительная, в возрасте 1.5 месяцев жизни выписан домой, на данный момент растет и развивается в соответствии с возрастом без хронической инвалидизирующей патологии.

Заключение. Новорожденные в критическом состоянии подвержены высокому риску ОПП. При сепсисе развивается системная гипотензия, которая ведет к ренальной ишемии, повреждению ренальных клеток и к острому тубулярному некрозу. Однако ОПП может происходить и при отсутствии гипоперфузии из-за поступления в почки

септических медиаторов воспаления, провоцирующих нарушение микроциркуляции в ренальной паренхиме, инфильтрацию иммунными клетками, что приводит к повреждению почечных канальцев. В этом случае избыточная вазопрессорная терапия может усугубить микроциркуляторные нарушения и ренальную ишемию. Потребность в большом объеме инфузионных и трансфузионных сред для купирования шока и ДВС-синдрома при анурии приводит к быстрой прибавке массы тела, что ухудшает прогноз и увеличивает летальность. В такой ситуации своевременное проведение ПД может быть единственным эффективным методом нормализации водного статуса.

В приведенном клиническом случае применение фокусной эхокардиографии и оценки органного кровотока помогло в подборе оптимальной гемодинамической поддержки и избежать ятрогенных осложнений, а раннее начало перитонеального диализа позволило справиться с гипергидратацией, электролитными и метаболическими нарушениями, что в свою очередь позволило выиграть время для лечения инфекционно-септического процесса. На настоящий момент проведение перитонеального диализа является единственно возможным методом заместительной почечной терапии у новорожденных, находящихся в критическом состоянии.

Литература

1. Самсыгина, Г.А. Неонатальный сепсис: руководство / Г.А. Самсыгина – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 192 с. – DOI: 10.33029/9704-5388-9-2020-NNS-1-192. – ISBN 978-5-9704-5388-9.

2. Макулова, А.И. Опыт проведения перитонеального диализа у новорожденных и детей первых месяцев жизни в условиях родовспомогательных учреждений и стационаров, не имеющих в своем составе диализных отделений / А.И. Макулова // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2023. – Т. 11, № 1. – С. 19–27.

3. Рехиашвили, М.Г. Опыт проведения проточного перитонеального диализа у ребенка 1 месяца жизни с острым почечным повреждением и некротизирующим энтероколитом / М.Г. Рехиашвили // Детская хирургия. – 2020. – Т 24, № 1. – С. 45–49.

4. де Буде Виллем, П. Роль эхокардиографии, выполненной неонатологом, при оценке и лечении шока у новорожденных / П. де Буде Виллем [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2018. – Том 6. – № 4. – С. 86–101.

5. Рудакова, А.А. Возможности и ограничения применения эхокардиографии врачом интенсивной терапии в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных / А.А. Рудакова // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2022. – Том 10. – № 4. – С. 54–62.

APPLICATION EXPERIENCE OF A PERSONALIZED APPROACH IN CORRECTING HEMODYNAMIC DISORDERS IN A NEWBORN WITH ACUTE RENAL INJURY DUE TO BACTERIAL SEPSIS

Degtyareva E.V.[1], Lemeshko Y.I.[2]

[1] State institution «Republican Scientific and Practical Centre «Mother and Child»,
[2] Belorussian state academy of postgraduate education,
Minsk, Republic of Belarus

Neonatal sepsis is one of the main causes of morbidity and mortality in newborns. The development of shock and acute renal injury complicates the prognosis and determines the need for a pathogenetically justified and personalized approach in the intensive therapy of this critical condition. Echocardiography is an objective method that allows one to evaluate

not only the structure and morphology of the heart, but also the state of hemodynamics. It can characterize the following hemodynamic variables: myocardial contractility, preload and afterload. Assessment of organ blood flow using Doppler ultrasound provides information about organ perfusion. The authors describe a case of treating severe neonatal sepsis. Vasoactive and inotropic support was prescribed taking into account the data obtained from focus echocardiography. Early performance of peritoneal dialysis allowed in correcting the volume status and metabolic disorders.

Keywords: neonatal sepsis, acute renal injury, peritoneal dialysis, functional echocardiography.

Поступила 15.09.2023

УДК 616-007.17-07-053.2:575.1-048.88

РОЛЬ МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ ДЕТЕЙ С ЭКТОДЕРМАЛЬНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ ЭКСПЕРТНО ЗНАЧИМЫХ ПРИЗНАКОВ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Дорошенко И.Т.[1], Голикова В.В.[2], С.М. Минкевич[1]

[1] Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр медицинской экспертизы и реабилитации», Юхновка, Республика Беларусь
[2] Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», Минск, Республика Беларусь

Резюме. В статье представлен взгляд на важные, с точки зрения медико-социальной экспертизы, клинические признаки эктодермальной дисплазии в детском возрасте. По результатам клинико-экспертного исследования 5 детей в возрасте от 2 до 18 лет, проходивших консультирование в ГУ «Республиканский научно-практический центр медицинской экспертизы и реабилитации» было установлено, что нарушения: функций выделения (кожи) имелись у 60,0 % (ДИ: 23,1–88,2) детей, функций пищеварения – у 40,0 % (ДИ: 11,8–76,9), функций обмена веществ и энергии – у 40,0 % (ДИ: 11,8–76,9), обусловленные следующими экспертно значимыми признаками: гипо- или ангидроз с нарушением потовыделения (100,0 %, ДИ: 56,6–100,0), гиподонтия или олигодонтия (80,0 %, ДИ: 37,6–96,4), нарушение терморегуляции и гипертермии (60,0 %, ДИ: 23,1–88,2).

Ключевые слова: дети, эктодермальная дисплазия, нарушения функций, признаки заболевания.

Введение. Эктодермальная дисплазия – орфанное генетическое заболевание, характеризующееся нарушением развития эктодермы и аномалиями таких эктодермальных структур, как волосы, зубы, потовые железы и кожа, что обуславливает основой симптомокомплекс (атрихоз/гипотрихоз, анодонтия/гиподонтия, ангидроз/гипогидроз, ксероз и гиперкератоз) [1] и основные

нарушения функций организма и затруднения активности и участия, влияющие на формирование инвалидности. Существует около 170 различных клинически и генетически различных форм данного заболевания, проявляющихся различными комбинациями симптомов [2]. Наиболее часто наследование происходит по Х-сцепленному рецессивному типу, также встречается аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный типы наследования [3].

Клинические проявления эктодермальной дисплазии вариабельны: от незначительных симптомов до полного симптомокомплекса: множественной адентии, тотальной алопеции, ангидроза, аплазии ногтей, атрофии бронхиальных желез и желез желудочно-кишечного тракта и носовой полости, приводящих к нуждаемости в хирургическом стоматологическом лечении при прорезывании зубов, ортодонтическом лечении, зубном протезировании и др. [4, 5, 6]. Следует отметить, что ассоциированными для данного заболевания являются иммунодефицитные состояния, а распространенность первичного иммунодефицита достигает около 6,1 % [1, 7]. В Республике Беларусь ангидротическая эктодермальная дисплазия в сочетании с иммунодефицитом входят в перечень орфанных заболеваний [8]. Характерным для детей с эктодермальными дисплазиями является также поражение кожи, которое в сочетании с явлениями атопического дерматита может усугублять поражение вследствие основного заболевания [7, 9]. Кроме того, неконтролируемые тепловые воздействия при параксизмах гипертермий в грудном и раннем возрасте могут привести к необратимым повреждениям головного мозга [1, 5].

Консультация врача-генетика является обязательным мероприятием экспертно-реабилитационной диагностики при первичном направлении на медико-социальную экспертизу для пациентов при эктодермальных дисплазиях в соответствие с приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь «Об определении объема диагностики пациентов для направления на медико-социальную экспертизу» от 11.01.2022 № 11. Согласно алгоритму организации оказания медицинской помощи и проведения медико-социальной экспертизы пациентам с редкими генетическими заболеваниями, утвержденному приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 12.05.2014 №512 направление на консультацию к врачу-генетику при подозрении на редкое генетическое заболевание обеспечивает лечащий врач организации здравоохранения по месту проживания (пребывания) пациента.

Важным при проведении медико-социальной экспертизы редких генетических заболеваний также является определение времени наступления инвалидности. Так как при воспитании ребенка-инвалида в течении не менее восьми лет государство гарантирует родителям (опекунам) детей-инвалидов снижение общеустановленного пенсионного возраста (государственные социальные гарантии – пенсионные льготы).

Следует отметить, что установление любого генетического заболевания не подразумевает определение времени наступления инвалидности с рождения. В Республике Беларусь инвалидность и категория «ребенок-инвалид» определяются не по имеющемуся «заболеванию», а по «последствиям» данного заболевания: имеющимся стойким нарушениям функций органов и систем организма, которые приводят к ограничению категорий жизнедеятельности (способности к самостоятельному передвижению, самообслуживанию, ориентации, общению, контролю своего поведения, обучению, а также ведущей возрастной деятельности у лиц в возрасте до 14 лет и способности к трудовой деятельности у лиц в возрасте от 14 лет) и установлению категории «ребенок-инвалид» [10]. Таким образом,

временем наступления инвалидности будет считаться момент, когда возникли стойкие нарушения функций органов и систем организма, которые привели к ограничениям жизнедеятельности.

С точки зрения медико-социальной экспертизы все генетические заболевания обладают диагностическими признаками, которые к нарушениям функций органов и систем организма не приводят, к примеру, некоторые стигмы дизэмбриогенеза, и диагностическими признаками, которые могут приводить к стойким нарушениям, к примеру, некоторые ассоциированные врожденные пороки. Следует отметить, что к стойкому нарушению функций могут приводить как специфические признаки генетического заболевания, так и неспецифические признаки, что осложняет оценку времени наступления инвалидности.

Цель исследования: определить основные нарушения функций органов и систем организма у детей с эктодермальными дисплазиями и выявить основные значимые для медико-социальной экспертизы признаки заболевания.

Материалы и методы. Было проведено клинико-экспертное исследование 5 детей с эктодермальной дисплазии в возрасте от 2 до 18 лет, проходивших консультирование в консультативно-поликлиническом отделении ГУ «Республиканский научно-практический центр медицинской экспертизы и реабилитации» с 2014 по 2023 гг. с целью определения имеющихся стойких нарушений функций и ограничений жизнедеятельность. Данные дети и их законные представители направлялись медико-реабилитационными экспертными комиссия Республики Беларусь в связи с наличием редкой генетической патологии. У всех (100,0 %, ДИ: 56,6–100,0) детей было первичное освидетельствование в медико-реабилитационных экспертных комиссий и ранее детьми-инвалидами они не являлись.

В соответствии с видом ведущей возрастной деятельности [10], дети делились на возрастные когорты: преддошкольный возраст – 1–2 года (20,0 %, ДИ: 3,6–62,5), дошкольный возраст – 3–5 лет (40,0 %, ДИ: 11,8–76,9), старший школьный возраст – 14–17 (40,0 %, ДИ: 11,8–76,9). В половой структуре преобладали мальчики (80,0 %, ДИ: 37,6–96,4). Нозологическая структура включала 4 детей (80,0 %, ДИ: 37,6–96,4) с ангидротической эктодермальной дисплазии, 1 ребенка (20,0 %, ДИ: 3,6–62,5) – с гидротической. Тип наследования был Х-сцепленный в 2 (40,0 %, ДИ: 11,8–76,9) случаях, аутосомно-рецессивный в 2 (40,0 %, ДИ: 11,8–76,9), аутосомно-доминантный в 1 (20,0 %, ДИ: 3,6–62,5).

При проведении экспертно-реабилитационной диагностики всех детей консультировали врач-педиатр с оценкой физического развития, врач-стоматолог детский с оценкой локального статуса, отражающего анатомическое и функциональное состояние челюстно-лицевой области и зубочелюстной системы (анатомических дефектов и деформаций челюстно-лицевой области, зубных дуг и рядов, контакта между зубами-антагонистами из числа резцов и клыков и др.), врач-стоматолог, ортодонт с оценкой нуждаемости в методах хирургического и ортодонтического лечения, врач-невролог, логопед, психолог. Дополнительно к имеющимся медицинским экспертным документам приобщались результаты консультирования врача-генетика, имеющиеся в распоряжении родителей (законных представителей).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием VassarStats: Website for Statistical Computation. Для показателей, характеризующих качественные признаки, применялись следующие методы

статистики: абсолютное число, относительная величина в процентах, 95 % доверительный интервал (ДИ).

Результаты и их обсуждение. Спектр клинических проявлений эктодермальной дисплазии в зависимости от вида (ангидротическая, гидротическая) варьировал (таблица 1). У всех детей (100,0 %, ДИ: 56,6–100,0) отмечался гипо- или ангидроз с нарушением потовыделения, гипотрихоз (из них у 60,0 %, ДИ: 23,1–88,2 тотальная аллопеция) и ксероз. Гиподонтия или олигодонтия встречалась у 4 (80,0 %, ДИ: 37,6–96,4 от общего числа детей) с ангидротической формой эктодермальной дисплазии, у 1 ребенка с гидротической формой отмечались только аномальные формы зубов.

Таблица 1 – Клинические признаки эктодермальной дисплазией у исследованных детей (n=5)

Клинические признаки заболевания	Количество		
	Абс.	%	ДИ
Гипогидроз, ангидроз	5	100,0	56,6–100,0
Гипотрихоз, атрихоз из них: тотальная аллопеция	5 3	100,0 60,0	56,6–100,0 23,1–88,2
Ксероз	5	100,0	56,6–100,0
Нарушение потоотделения	5	100,0	56,6–100,0
Гиподонтия, олигодонтия	4	80,0	37,6–96,4
Недоразвития верхней и/или нижней челюсти	4	80,0	37,6–96,4
Ладонно-подошвенный кератоз	3	60,0	23,1–88,2
Нарушение терморегуляции, гипертермия	3	60,0	23,1–88,2
Аномальная форма зубов	3	60,0	23,1–88,2
Периорбитальная и перироральная пигментация и дистрофия кожи	2	40,0	11,8–76,9

Наиболее частыми (60,0 %, ДИ: 23,1–88,2) ассоциированными (сопутствующими) заболеваниями являлись хронический суб- или атрофический ринит и рецидивирующие инфекции нижних дыхательных путей (таблица 2). При этом хронический суб- или атрофический ринит встречался у детей более старшего возраста, а рецидивирующие инфекции нижних дыхательных путей – младшего.

Таблица 2 – Сопутствующие и ассоциированные заболевания у детей с эктодермальной дисплазией (n=5)

Заболевания	Количество		
	Абс.	%	ДИ
Хронический суб- или атрофический ринит	3	60,0	23,1–88,2
Рецидивирующие инфекции нижних дыхательных путей (бронхиты, пневмонии)	3	60,0	23,1–88,2
Белково-энергетическая недостаточность	2	40,0	11,8–76,9
Малая аномалия сердца	2	40,0	11,8–76,9
Дисфункция желчевыводящих путей	1	20,0	3,6–62,5
Общее недоразвитие речи	1	20,0	3,6–62,5
Преждевременное половое развитие	1	20,0	3,6–62,5
Плосковальгусная установка стоп	1	20,0	3,6–62,5
Цереброастенический синдром	1	20,0	3,6–62,5
Эндемический зоб	1	20,0	3,6–62,5

Все дети испытывали затруднения при выполнении физической активности, беге, играх, передвижении вследствие нарушений терморегуляции и потоотделения, которые приводили к подъемам температуры от 37,5°С и выше, обморочным или предобморочным состояниям при выполнении указанных видов деятельности или пребывании на открытом воздухе, в помещении в теплое время года (при температуре воздуха от 24 и выше). Также у лиц дошкольного и школьного возраста (80,0 %, ДИ: 37,6–96,4) возникали затруднения в приеме пищи, ввиду того что 2 детей имели возможность жевания только мягкой пищи посредством ее раздавливания деснами вследствие адентии и отсутствии контактирующих окклюзионных поверхностей премоляров и моляров, а еще 2 – жевание плотной пищи за счет напряжения жевательных мышц и мышц подъязычной области, мышц шеи, головы и усиленных движений в височно-нижнечелюстном суставе с увеличением длительности жевательного цикла и времени пребывания пищи в полости рта вследствие снижения площади контактирующих окклюзионных поверхностей премоляров и моляров.

По результатам экспертно-реабилитационной диагностики детям с эктодермальной дисплазией были определены нарушение функций выделения (кожи) – в 60,0 % (ДИ:23,1–88,2) случаев, функций пищеварения и функций обмена веществ и энергии – в 40,0 % (ДИ: 11,8–76,9) соответственно, приводившие к ограничениям следующих категорий жизнедеятельности: способности к самообслуживанию – у 80,0 % (ДИ: 37,6–96,4) детей, способности к ведущей возрастной деятельности – у 60,0 % (ДИ: 23,1–88,2), способности к трудовой деятельности – у 40,0 % (ДИ: 11,8–76,9), которые приводили к формированию инвалидности.

У лиц с эктодермальной дисплазией к стойким нарушениям относятся нарушения выделения (кожи), пищеварения, обмена веществ и энергии, голоса и речи, которые обусловлены нарушениями потоотделения и терморегуляции, кусания, жевания, артикуляции и др. Достоверно оценить по медицинской документации стойкость нарушения терморегуляции затруднительно ввиду неспецифичности такого симптома как спонтанная гипертермия. По данным нашего исследования, только у 60,0 % детей (ДИ: 23,1–88,2) родителей связывали данный симптом с непереносимостью высоких температур. Жалобы на отсутствие потоотделения при физической активности и в жаркую погоду самостоятельно предъявляли только 40,0 % (ДИ: 11,8–76,9) законных представителей, остальные отмечали наличие данного симптома только при прямом вопросе о наличии потоотделения у ребенка.

Наиболее актуальными, по мнению законных представителей, являлась гипо/олигодентия, приводившая к нарушению функций кусания и жевания. С учётом сроков прорезывания молочных зубов на данную проблему внимание родителей обращалось только после двухлетнего возраста или в более старшем возрасте. В нашем исследовании 80,0 % (ДИ: 37,6–96,4) детей консультация врача-генетика проводилась и диагноз эктодермальная дисплазия впервые устанавливался в старшем дошкольном или младшем школьном возрасте. Никто не направлялся за медико-генетическим консультированием и диагностикой до наступления инвалидизирующих последствий заболевания, при этом у одного ребенка диагноз эктодермальная дисплазия имелся у отца, у ещё двух – у сибсов.

Заключение. Было установлено, что у детей с эктодермальной дисплазией к ограничению жизнедеятельности и формированию инвалидности приводят следующие нарушения: функций выделения (кожи) – у 60,0 % (ДИ: 23,1–88,2) детей, функций пищеварения – у 40,0 % (ДИ: 11,8–76,9), функций обмена веществ и энергии –

у 40,0 % (ДИ: 11,8–76,9), обусловленные следующими экспертно значимыми признаками, ассоциированными с заболеванием: гипо- или ангидроз с нарушением потовыделения (100,0 %, ДИ: 56,6–100,0), гиподонтия или олигодонтия (80,0 %, ДИ: 37,6–96,4), нарушение терморегуляции и гипертермии (60,0 %, ДИ: 23,1–88,2).

Ввиду неспецифичности симптомов информированность о данном заболевании и ранее направление врачом-педиатром (врачом общей практики), оказывающим медицинскую помощь в амбулаторных условиях данному контингенту, на медико-генетическое консультирование и диагностику и установление диагноза эктодермальная дисплазия позволит как можно раньше определить тактику наблюдения, дать рекомендации по обследованию и медицинской реабилитации, отслеживать динамику заболевания, своевременно выявить возникшие стойкие нарушения функций органов и систем организма и направить на медико-социальную экспертизу, что обеспечило бы данным детям и их законным представителям получение всех положенных социальных льгот и гарантий.

Литература

1. Гипогидротическая эктодермальная дисплазия [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.orpha.net/data/patho/RU/Hypohidrotic-ectodermal-dysplasia-RUrusAbs19266_.pdf. – Дата доступа: 14.09.2023.

2. Bala, M. Ectodermal dysplasia with true anodontia / M. Bala, A. Pathak // J. Oral Maxillofac. Pathol. – 2011. – № 15 (2). – P. 44–46.

3. Торгащина, А.Г. Симптомокомплекс эктодермальной дисплазии в клинике стоматологии / А.Г. Торгашина, И.В. Фирсова // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. – 2013. – Т. 3. – №3. – С. 745–747.

4. Гаджимурадов, М.Н. Эктодермальные дисплазии: клинические наблюдения. / М.Н. Гаджимурадов, К.М. Гаджимурадова // Клиническая дерматология и венерология. – 2019. – №18(2). С. 142–148.

5. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование : справочник / С.И. Козлова и [др.]. – Л. : Медицина, 1987. – 320 с.

6. Наумович, Ю.Я. Комплексная стоматологическая реабилитация при гипогидротической эктодермальной дисплазии / Ю.Я. Наумович, С.С. Наумович // Современная стоматология. – 2011. – №2. – С. 49–53.

7. Mark, B.J. Распространенность аллергических заболеваний и иммунодефицита у пациентов с врожденной эктодермальной дисплазией / B.J. Mark, B.A. Becker, D.R. Halloran // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2013. – №1 (32). – С. 24.

8. Инструкция о порядке формирования перечня орфанных (редких) заболеваний [Электронный ресурс] : утв. приказом М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 2 сент. 2022 г., № 1153 // Ilex. Беларусь / ООО «ЮрСпектр», Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь. – Минск, 2023.

9. Конкин, Д.Е. Синдром Криста-Сименса-Турена в сочетании с атопическим дерматитом: клинический случай в практике дерматолога / Д.Е. Конкин и [др.] // Журнал ГрГМУ. – 2018. – №4. – С. 493–496.

10. Инструкция о порядке освидетельствования (переосвидетельствования) пациентов (инвалидов) при проведении медико-социальной экспертизы [Электронный ресурс] : утв. постановлением М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 9 июня 2021 г., № 77 // Ilex. Беларусь / ООО «ЮрСпектр», Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь. – Минск, 2023.

ROLE OF MEDICAL-GENETIC COUNSELING OF CHILDREN WITH ECTODERMAL DYSPLASIA IN EARLY DIAGNOSIS OF ASSESSMENT SIGNIFICANT SIGNS OF THE DISEASE

Doroshenko I.T.[1], Golikova V.V.[2], Minkevich S.M. [1]

[1] State Institution «Republican Scientific and Practical Center for Medical Assessment and Rehabilitation», Yukhnovka, Republic of Belarus
[2] State educational institution «Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education», Minsk, Republic of Belarus

The article presents a look at the important, from the point of view of medical and social assessment, clinical signs of ectodermal dysplasia in childhood. According to the results of a clinical assessment study of 5 children aged 2 to 18 years who underwent counseling at the Republican scientific and practical center for medical assessment and rehabilitation, it was found that impairments of: excretory (skin) functions were present in 60.0 % (CI: 23.1–88.2) children, digestive functions – in 40.0 % (CI: 11.8–76.9), metabolic and energy functions – in 40.0 % (CI: 11.8–76,9), caused by the following assessment significant signs: hypo- or anhidrosis with impaired sweating (100.0 %, CI: 56.6–100.0), hypodontia or oligodontia (80.0 %, CI: 37.6–96,4), impaired thermoregulation and hyperthermia (60.0 %, CI: 23.1–88.2).

Keywords: children, ectodermal dysplasia, function's impairment, signs of the disease.

Поступила 14.09.2023

УДК 616.71-007.234:615.357.06-053.2-07-08

ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИД-ИНДУЦИРОВАННЫЙ ОСТЕОПОРОЗ У ДЕТЕЙ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Дунаева Е.И., Почкайло А.С.

Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. В статье представлены современные подходы к диагностике и лечению глюкокортикостероид-индуцированного остеопороза у детей. Рассмотрено влияние лечения системными глюкокортикостероидами на растущий скелет ребенка, представлены клинико-биологические особенности стероид-индуцированного остеопороза у детей, главной из которых является развитие переломов позвонков, возможное даже при нормальных показателях минеральной плотности костной ткани. Представлены современные подходы к диагностике остеопороза, рекомендации по мониторингу состояния костной ткани и визуализации позвоночника у детей,

принимающих системные глюкокортикостероиды, тактика дифференцированного назначения медикаментозного лечения в зависимости от способности ребенка к спонтанному выздоровлению, рекомендации по проведению профилактических мероприятий.

Ключевые слова: стероидный остеопороз, системные глюкокортикостероиды, переломы позвонков, денситометрия, бисфосфонаты, дети.

Введение. Остеопороз представляет собой метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы, нарушением микроархитектоники костной ткани и, как следствие, переломами при минимальной травме [1]. Исходя из различных этиологических и патогенетических механизмов, лежащих в основе развития остеопороза у детей, выделяют первичный и вторичный остеопороз. Вторичный остеопороз развивается как следствие наличия у ребенка некоторых заболеваний и патологических состояний, а также приема ряда лекарственных препаратов. Одной из групп лекарственных препаратов, наиболее часто приводящих к развитию лекарственного остеопороза, являются системные глюкокортикостероиды (ГКС).

Перечень заболеваний, для которых используются системные ГКС в педиатрической практике, достаточно широк: онкологические (лейкозы и другие виды рака), ревматические (системная красная волчанка, ювенильный артрит с системным началом, ювенильный дерматомиозит, системные васкулиты), нервно-мышечные (миодистрофия Дюшенна), заболевания почек (нефротический синдром), состояния после трансплантации органов. Многие из этих заболеваний несут риск возникновения хрупкости костной ткани сами по себе, например, из-за сниженной подвижности − при нервно-мышечной патологии, неблагоприятного воздействия цитокинов на скелетный метаболизм − при системных воспалительных заболеваниях, вынужденном избегании инсоляции − при многих видах аутоиммунной патологии. Прием системных ГКС в этой ситуации несет дополнительный риск развития остеопороза, однако является необходимым условием индукции или поддержания ремиссии основного заболевания у пациента.

Цель работы: изучение особенностей ГКС-индуцированного остеопороза, анализ современных рекомендаций по диагностике, лечению, медицинской профилактике остеопороза у различных групп педиатрических пациентов, получающих системные ГКС.

Материалы и методы. Обзор литературы, посвященной современным принципам диагностики и лечения ГКС-индуцированного остеопороза у детей при различных заболеваниях и патологических состояниях.

Результаты и их обсуждение. Для исследования воздействия ГКС на растущий скелет и изучения особенностей диагностики и лечения ГКС-индуцированного остеопороза у детей в последние десятилетия выполняется широкий спектр клинических исследований. Одним из наиболее крупных таких исследований, проводимым в течение 6 лет Канадским консорциумом по стероид-ассоциированному остеопорозу в педиатрической популяции, является Canadian STeroid-associated Osteoporosis in the Pediatric Population («STOPP») [2], результатами которого стало открытие ключевых клинико-биологических принципов развития ГКС-индуцированного остеопороза, многие из которых уникальны для растущего скелета ребенка. Существовавшие ранее рекомендации по медицинской профилактике, диагностике и лечению ГКС-индуцированного остеопороза распространялись

преимущественно на взрослых пациентов и не учитывали особенностей костной ткани в детской популяции.

Прием системных ГКС оказывает многовекторное влияние на различные процессы остеогенеза. ГКС препятствуют секреции гипоталамо-гипофизарного гормона роста, а также вызывают апоптоз хондроцитов, негативно влияя на скорость роста и приводя к потере детерминанты ремоделирования костной ткани. Кроме того, ГКС вызывают чрезмерную резорбцию кости за счет стимулирования апоптоза остеобластов и остеоцитов, а также продления выживаемости остеокластов. Таким образом, прием ГКС затрагивает все звенья обмена костной ткани. Кроме непосредственного действия на костную ткань, системные ГКС затрагивают также некоторые этапы обмена кальция в организме, уменьшая всасывание кальция в кишечнике и его реабсорбцию в почках [3].

Одним из наиболее значимых результатов исследования STOPP стало признание переломов позвонков в качестве основного клинического проявления ГКС-индуцированного остеопороза у детей. Консорциумом было подтверждено, что перелом позвонка определяется снижением высоты тела позвонка более чем на 20 % (для определения степени переломов используется полуколичественный метод согласно классификации H.Genant). В отчете наблюдения когорты детей с лейкозом отмечено, что любой перелом позвонка (определенный согласно классификации H.Genant) является предиктором развития новых переломов позвонков и длинных трубчатых костей в течение следующих 5 лет. У детей, как и у взрослых, наиболее распространенной формой перелома тела позвонка является передняя клиновидная деформация, а преобладающими по частоте являются переломы среднегрудного отдела позвоночника, что объясняется менее выраженным грудным кифозом и поясничным лордозом незрелого позвоночника ребенка [4].

Переломы позвонков зачастую остаются недиагностированными у детей, принимающих системные ГКС, так как переломы даже средней и тяжелой степени могут протекать бессимптомно. Тем не менее даже легкие компрессионные деформации являются предикторами последующих тяжелых переломов позвонков, что обусловливает важность выявления бессимптомного заболевания. Учитывая важность выявления переломов позвонков в качестве клинического проявления и диагностического критерия остеопороза у детей, все больше исследователей рекомендует включать визуализацию позвоночника в рутинный мониторинг состояния здоровья детей, принимающих системные ГКС.

Важнейшим диагностическим критерием остеопороза у детей, помимо наличия переломов, является снижение минеральной плотности кости (МПК). Наиболее широко используемым методом оценки МПК является двойная рентгеновская абсорбциометрия (Dual-energy X-ray Absorptiometry, DXA). Согласно позиции Всемирной организации здравоохранения, она признана «золотым» стандартом диагностики снижения МПК и остеопороза как у взрослых, так и у детей. Метод DXA является неинвазивным, безопасным, не требующим активного участия пациента, обладает низкой лучевой нагрузкой, высокой чувствительностью (улавливает потерю МПК, начиная с 1–5 % от исходного уровня), хорошей воспроизводимостью, а также с высокой точностью позволяет оценивать состояние и динамику изменений МПК в процессе или в отсутствие лечения. Как и у взрослых, основными задачами DXA исследования в педиатрической практике является оценка состояния костной ткани у пациентов высокого риска развития остеопороза, выявление пациентов с риском переломов

и оценка эффективности проводимого лечения ранее выявленных нарушений. При обследовании методом DXA в ходе сканировании определенных участков скелета (т. н. «регионов интереса») измеряются следующие величины:

− площадь сканируемой поверхности, см²;

− содержание костного минерала (BMC – bone mineral content, г);

− МПК (BMD – bone mineral density, г/см²).

Содержащаяся в современных денситометрах референтная база данных включает нормативные показатели по полу и возрасту, которые используются для сравнения с ними показателей пациента. Результат сравнения представляется в виде стандартного отклонения (SD) по отношению к соответствующим нормативным показателям. Согласно официальной позиции в педиатрии Международного общества клинической денситометрии (ISCD, 2019г) сравнение с нормой проводится по двум критериям: T-score и Z-score. В детском возрасте МПК оценивается только по Z-score − критерию, который отражает величину стандартного отклонения показателей пациента от средневозрастной и половой нормы. В соответствии с рекомендациями ISCD показатели BMC и BMD при Z-score ≤-2 SD расцениваются как «низкая минеральная масса кости или низкая МПК» для данного пола и возраста ребенка. Современные денситометры учитывают пол, этническую принадлежность, паспортный и костный возраст, массу и длину тела ребенка. В соответствии с этим денситометрическому исследованию предшествует антропометрия и оценка костного возраста. Определение костного возраста методом рентгенографии недоминантной кисти выполняется перед денситометрическим исследованием у детей для правильной интерпретации его результата. Факторами, затрудняющими интерпретацию результатов DXA у детей, являются отсутствие национальной педиатрической референтной базы показателей МПК, влияние роста, полового развития и различных патологических процессов на скелет, что не может адекватно учитываться при «двухмерном» (плоскостном) по своей сути DXA-сканировании. Для повышения точности результатов DXA предложен ряд расчётных формул и таблиц сопряжённости для пересчёта и коррекции полученных данных, минимизации зависимости результатов DXA от указанных факторов, однако их применение пока также не унифицировано и противоречиво. Медицинскими противопоказаниями к проведению DXA служат: беременность, невозможность правильной укладки и иммобилизации ребенка на период исследования, избыточная масса тела пациента (для большинства денситометров – свыше 140 кг), отказ пациента/его законных представителей от проведения исследования. В случаях, когда накануне планируемого выполнения DXA проводили рентгенологическое исследование желудка и/или кишечника с использованием контрастных препаратов, следует воздержаться от проведения DXA в течение 4–6 суток (для выведения контраста), так как контрастные вещества могут задерживаться в организме и нарушать точность денситометрического исследования.

В последние годы подход к диагностике остеопороза у детей смещается с ориентированного на показатели МПК на ориентированный на клинические проявления, в первую очередь – анамнез переломов. Клинически значимым анамнезом переломов для ребенка считается наличие 2 и более переломов длинных костей в возрасте до 10 лет, 3 и более переломов длинных костей в возрасте до 19 лет [5]. Согласно официальной позиции в педиатрии ISCD для диагностики остеопороза у ребенка необходимо наличие одного из следующих критериев:

1. Выявление у пациента одного (и более) компрессионного перелома позвонков при отсутствии локального патологического процесса или высокоэнергетической травмы (независимо от значения Z-критерия МПК по данным остеоденситометрии);

2. Сочетание у пациента клинически значимого анамнеза переломов и Z-критерия МПК ≤ -2 стандартных отклонений (SD).

Данный подход к диагностике наиболее полно соответствует клинико-биологическим особенностям развития ГКС-индуцированного остеопороза у детей, при котором переломы позвонков могут развиваться даже при нормальных показателях МПК. Компрессионный перелом тела позвонка – это снижение высоты тела позвонка (компрессионная деформация) в переднем, среднем или заднем отделах на 20 % и более по сравнению с другими отделами этого же позвонка [6]. Диагноз перелома позвонка не вызывает затруднений при выраженных клиновидных, вдавленных или компрессионных изменениях. Проблема возникает там, где существующие изменения находятся на границе нормы и патологии, так как переломы тел позвонков при остеопорозе редко развиваются моментально, как при травме. Для остеопороза более характерны медленно прогрессирующие деформации тел позвонков на протяжении длительного периода времени, в связи с чем верификация перелома тела позвонка во многих случаях затруднительна. Для оценки переломов позвонков у детей в настоящее время широко используется полуколичественный метод H.Genant (1993г.). При данном методе оценивается форма позвонка (сдавленная, двояковогнутая или клиновидная) и степень снижения высоты заднего, среднего и/или переднего отдела позвонка. Перелом выявляется по уменьшению высоты или площади позвонка, а рентгенологические особенности, связанные с аномалией замыкательной пластинки позвонка, не рассматриваются.

Согласно классификации H.Genant выделяют:

− нормальный недеформированный позвонок (0 степень);

− слабая деформация (перелом 1-й степени) – снижение высоты переднего, среднего и/или заднего отдела позвонка в диапазоне 20–25 %, а площадь его поверхности уменьшается на 10–20 %;

− умеренная деформация (перелом 2-й степени) – снижение высоты любого отдела позвонка составляет 25–40 %, а площадь тела позвонка уменьшается на 20–40 %;

− тяжелая деформация (перелом 3-й степени) – снижение высоты любого отдела позвонка и площади более чем на 40 %.

Методы, используемые в клинической практике для выявления переломов позвонков у детей, включают стандартную рентгенографию, DXA, магнитно-резонансную томографию (МРТ) и компьютерную томографию (КТ). Различия между этими методами визуализации связаны с дозой облучения, доступностью, стоимостью и удобством для пациента.

Рентгенография грудного и поясничного отделов позвоночника в боковой проекции является наиболее распространенным методом визуализации для выявления перелома позвоночника у детей. Стандартным методом является оценка высоты и формы тел позвонков Th4–L4 на рентгенограммах грудного и поясничного отделов позвоночника в боковой проекции. Позвонки от Th1 до Th3 обычно не оцениваются из-за сложности их визуализации. Очень важно использовать для анализа качественные рентгенограммы позвоночника, чтобы точно оценить переломы позвонков и связанные с ними деформации. Для получения качественных изображений позвоночник должен

быть как можно более параллелен рентгенографическому столу. Как правило, расстояние от фокуса до пленки должно составлять 100 см. На рентгенограммах грудного отдела позвоночника луч центрируется в точке Th7 позвонка, а на рентгенограммах поясничного отдела – в точке L3 позвонка. У детей младшего возраста можно получить снимок всего позвоночника на одной рентгенограмме, центральный луч которой направлен на Th12 позвонок. Получение рентгенограмм грудного (Th4–Th12) и поясничного (L1–L4) отделов позвоночника в боковой проекции требует соблюдения ряда правил:

− положение пациента на левом боку с согнутыми коленями и бедрами;

− обязательное выпрямление сколиотического искривления позвоночника специальными поролоновыми валиками так, чтобы линия, проведенная по остистым отросткам, шла параллельно столу;

− использование при рентгенографии грудного отдела позвоночника специального режима дыхания;

− снимок поясничного отдела делается при задержке дыхания;

− желательно использование рентгеновских кассет со специальными выравнивающими экранами для рентгенографии позвоночника.

Традиционно диагноз остеопоротических переломов позвонков верифицируется на основании рентгенограмм позвоночника в боковой проекции. Однако в настоящее время показано, что оценка состояния позвонков с применением рентгеновской морфометрии в рамках рутинной DXA сопоставима с рентгенограммами позвоночника. Современные модели костных денситометров оснащены дополнительной функцией быстрого получения изображения позвоночника (Vertebral Fracture Assessment – VFA, оценка переломов позвонков), позволяющей одномоментно визуализировать грудной и поясничный отдел позвоночника (Th4–L4). Данная методика оценки позвонков может использоваться вместо рентгенографии позвоночника при выявлении симптоматических и бессимптомных переломов позвонков у детей. В последнее время оценка позвоночника в боковой проекции с помощью DXA рассматривается как альтернативный метод диагностики переломов позвонков у детей, нуждающихся в серийных рентгенограммах позвоночника в процессе динамического наблюдения (например, дети с мышечной дистрофией Дюшенна, получающие ГКС), поскольку позволяет снизить лучевую нагрузку на пациента. Для определения переломов позвонков, согласно рекомендациям ISCD, у детей следует использовать полуколичественный метод H.Genant. После оценки переломов позвонков при помощи DXA следует рассмотреть возможность дополнительной визуализации позвоночника в следующих случаях:

− если позвонки технически не поддаются оценке с помощью VFA (т. е. недостаточно видимы) – при условии, что обнаружение переломов позвонков изменит клиническое лечение;

− выявление единственного перелома позвонка 1 степени по H.Genant – при условии, что подтверждение перелома изменит клиническое ведение пациента;

− выявление рентгенологических данных, не типичных для остеопоротических переломов позвонков (например, подозрение на деструктивные, воспалительные или злокачественные процессы, врожденные пороки развития и т. д.).

КТ является надежным и точным методом оценки морфологии позвонков при подозрении на острый травматический перелом. К недостаткам данного метода можно отнести значительную дозу облучения, ограниченную доступность оборудования

и относительно высокую стоимость исследования. МРТ позволяет оценить наличие отека костного мозга, например, при остром переломе позвонка, дифференцировать первопричину, отличную от остеопороза (например, злокачественные новообразования), а отсутствие лучевой нагрузки определяет ее дополнительные преимущества. Однако МРТ-сканирование занимает относительно много времени и является более дорогостоящим, чем другие методы. Следует отметить, что ни КТ, ни МРТ не показаны для рутинного наблюдения и диагностики остеопоротических переломов позвоночника у детей, однако могут рассматриваться в качестве дополнительных методов при проведении дифференциальной диагностики.

Согласно данным, полученным при наблюдении пациентов с миодистрофией Дюшенна и ревматическими заболеваниями, принимающих системные ГКС, переломы позвонков диагностируются уже через 4–6 месяцев с момента начала терапии. Таким образом, визуализация позвоночника уже после начала приема ГКС рекомендуется пациентам с высоким риском переломов вследствие основного заболевания (миодистрофия Дюшенна), а также пациентам, которым планируется более 3 месяцев ежедневного перорального или периодического парентерального лечения ГКС. В дальнейшем рекомендовано рутинное выполнение визуализации позвоночника 1 раз в год всем пациентам, которые продолжают прием системных ГКС, даже если они не предъявляют жалоб [7].

Медицинскими показаниями для немедленного выполнения визуализации позвоночника являются:

1. Появление боли в спине;
2. Снижение значений Z-score МПК ≥0,5 SD, выявленное при двух последовательных проведениях DXA.

Переломы позвоночника могут возникать в первые месяцы приема системных ГКС, однако пик заболеваемости приходится на период 1 года после начала терапии у детей с лейкозами и с ревматическими заболеваниями. Это отражает период максимального воздействия системных ГКС на организм в сочетании со снижением скорости роста, уменьшением показателей МПК, увеличением активности заболевания и индекса массы тела [8].

Факторами риска тяжелых переломов позвоночника у детей, получающих системные ГКС, являются:

1. У детей с лейкозами – компрессионные деформации позвонков в начале лечения (даже легкие и бессимптомные) – т. н. феномен «каскада переломов»;
2. У детей с ревматическими заболеваниями – увеличение ИМТ в первые 6 месяцев терапии ГКС, увеличение показателей активности заболевания в первые 12 месяцев терапии, снижение показателей МПК поясничного отдела позвоночника в первые 6 месяцев терапии;
3. У детей после трансплантации органов – старший возраст;
4. У всех групп пациентов – «кушингоидный» фенотип.

Нет исследований, описывающих критическую дозу или продолжительность приема системных ГКС, определяющих вероятность развития переломов позвоночника в педиатрической популяции, что обусловлено небольшим количеством пациентов из групп риска (по сравнению со взрослыми), а также зависимостью воздействия ГКС от массы и площади поверхности тела.

Наличие снижения МПК не является необходимым условием для возникновения компрессионных деформаций позвонков. Однако, наряду с «кушингоидным»

фенотипом, высокой активностью основного заболевания, увеличением ИМТ, низкая МПК является одним из признаков, характеризующих высокую вероятность возникновения переломов позвоночника и ориентирующих клинициста на необходимость визуализации позвоночника. Регулярная оценка МПК у детей позволяет также делать выводы о потере абсолютного содержания минеральных веществ в костной ткани или неспособности ребенка наращивать костную массу с нормальной скоростью.

Консорциумом STOPP предложены определенные сроки проведения DXA и оценки наличия переломов позвонков для пациентов, принимающих системные ГКС. Всем пациентам, которым планируется более 3 месяцев ежедневного перорального или прерывистого внутривенного введения ГКС в сверхфизиологичных дозах (более 8–10 мг/м^2/сут в эквиваленте гидрокортизона), рекомендуется:

1. Визуализация позвоночника в начале лечения, далее − 1 раз в год;
2. Определение МПК в начале лечения, далее − 1 раз в год;
3. Контроль МПК каждые 6 месяцев при наличии у пациента «кушингоидного» фенотипа или низкой МПК для пола и возраста, выявленной ранее.

Немедленная визуализация позвоночника должна проводиться при:

– появлении боли в спине;

– снижении Z-score МПК ≥ 0,5 SD, выявленном при двух последовательных исследованиях.

Для обеспечения дифференцированного подхода к профилактике и лечению остеопороза у детей, принимающих ГКС, было принято решение разделить их на 3 клинические группы:

1. Дети с агрессивным, но кратковременным воздействием ГКС (например, при лейкозе);
2. Дети с периодическим воздействием ГКС (например, при нефротическом синдроме, ревматических заболеваниях);
3. Дети с агрессивным и длительным воздействием ГКС (например, мальчики с миодистрофией Дюшенна) [9].

Выделение соответствующих категорий ориентирует клинициста в тактике ведения пациентов с ГКС-индуцированным остеопорозом, помогая ответить на один из главных вопросов: способен ли ребенок восстановить прочность костной ткани без медикаментозной терапии остеопороза? Ответ на этот вопрос чрезвычайно важен, так как медикаментозное лечение остеопороза может быть сопряжено с рядом нежелательных реакций и решение о назначении препаратов должно быть взвешенным, учитывающим соотношение риска и пользы для каждого пациента.

Скелет ребенка представляет собой динамическую структуру, которая постоянно изменяется в процессе роста и развития. Особенностью детского возраста является не только возможность нормализации МПК, но и уникальная, обусловленная ростом способность восстанавливать нормальную форму и размер тел позвонков после переломов. Оба этих показателя являются критериями выздоровления для детей; для некоторых из них выздоровление возможно без медикаментозного лечения. Способность ребенка к восстановлению прочности костной ткани, формы позвонков после переломов зависит от потенциала остаточного роста. ГКС-индуцированный остеопороз у детей с небольшим потенциалом остаточного роста приводит к стойкому снижению МПК и необратимой деформации позвоночника после переломов позвонков.

Определение факторов риска и потенциала для самостоятельного выздоровления является одним из ключевых шагов в решении вопроса о тактике ведения пациента с ГКС-индуцированным остеопорозом. Заболеванием, которое изучено лучше всего в отношении возможности для выздоровления после переломов позвоночника при отсутствии медикаментозного лечения остеопороза, является лейкоз (он представляет собой временную угрозу состоянию скелета для большинства детей). Сообщается также о восстановлении формы тел позвонков у детей с ревматическими заболеваниями после прекращения приема ГКС. Изменение формы тела позвонка – длительный процесс, который может растягиваться на годы у пациентов с тяжелыми переломами. У детей же старшего возраста с небольшим потенциалом остаточного роста деформации позвонков после тяжелых переломов могут сохраняться на всю жизнь. Среди долгосрочных последствий компрессионных деформаций позвонков выделяют снижение качества жизни из-за хронической боли в спине, а также функциональные нарушения. Например, переломы позвонков при миодистрофии Дюшенна являются одним из предрасполагающих факторов для развития кардиореспираторной недостаточности, существенно сокращая продолжительность жизни этих пациентов.

Таким образом, потенциал для спонтанного выздоровления высок у детей, для которых актуальны следующие условия:

1. Большой потенциал остаточного роста (т. е. дети младшего возраста);
2. Ограниченный период воздействия ГКС;
3. Нормальная физическая активность;
4. Хороший контроль основного заболевания;
5. Легкая степень деформации позвонков.

И, наоборот, спонтанное выздоровление маловероятно − у детей старшего возраста, при постоянном приеме ГКС, недостаточном контроле основного заболевания, сниженной подвижности, наличии тяжелых деформаций позвонков.

Медицинскими показаниями для начала медикаментозного лечения являются ранние признаки хрупкости костей (быстрая потеря костной массы в начале заболевания, ранние низкоэнергетические переломы) и отсутствие потенциала для спонтанного выздоровления. Выраженный болевой синдром после перелома позвоночника также является показанием к началу медикаментозного лечения вне зависимости от способности ребенка к спонтанному выздоровлению [10].

Лекарственными препаратами первой линии для лечения остеопороза являются внутривенные бисфосфонаты, представляющие собой синтетические аналоги неорганического пирофосфата, который является природным регулятором процессов костной минерализации. Небольшие отличия бисфосфонатов от пирофосфата в химической формуле делают их устойчивыми к действию сывороточных пирофосфатаз и позволяют производить замены боковых цепей, что дает возможность синтезировать новые препараты с различными биологическими эффектами. Это свойство делает бисфосфонаты одними из самых перспективных лекарственных препаратов для лечения остеопороза. Благодаря своему химическому строению бисфосфонаты, подобно пирофосфату, способны связывать ионы кальция и селективно поступать в места наиболее активного костного ремоделирования, подавляя процессы резорбции костной ткани, опосредованные остеокластами. Избирательное действие бисфосфонатов на костную ткань связано с их высоким сродством к кристаллам гидроксиапатита, что определяет их способность откладываться в местах образования новой кости. Проникая в костную ткань, бисфосфонаты накапливаются под активно

резорбирующими костную ткань остеокластами, создавая высокие концентрации в лакунах резорбции. Там они захватываются остекластами и препятствуют формированию цитоскелета, необходимого для прикрепления остеокласта к костной ткани, разрушают их лизосомальные ферменты, запускают апоптоз. Таким образом, бисфосфонаты обладают прямым ингибирующим действием на остеокласты. Поскольку резорбция кости и появление новой костной ткани взаимосвязаны, образование кости тоже снижается, но в меньшей степени, чем резорбция, что приводит к прогрессивному увеличению костной массы. Кроме антирезорбтивного действия, бисфосфонаты обладают и анаболическими эффектами на костную ткань. Это проявляется в способности бисфосфонатов блокировать апоптоз остеобластов и остеоцитов и стимулировать образование новой кости. Бисфосфонатная терапия способствует формированию нормальной костной ткани, в матрикс которой встраиваются бисфосфонаты, оставаясь фармакологически неактивными. Способность бисфосфонатов подавлять патологическую резорбцию костной ткани и стимулировать образование кости определяет их лечебное действие при остеопорозе.

В настоящее время выделяют 3 поколения бисфосфонатов:

− 1-е поколение: этидронат, клодронат, тилудронат;

− 2-е поколение: памидронат, алендронат;

− 3-е поколение: ибандронат, ризедронат, золедронат, неридронат.

Бисфосфонаты являются наиболее часто назначаемой группой лекарственной препаратов для лечения остеопороза любой этиологии у детей, однако несмотря на это во всем мире до настоящего времени продолжают использоваться в режиме «off-label».

В то время как внутривенный памидронат исторически был наиболее часто используемым бисфосфонатом, в последние годы интерес вызвала золедроновая кислота из-за успешного опыта ее применения у взрослых, более короткого времени инфузии и большей продолжительности действия по сравнению с другими бисфосфонатами. Золедроновая кислота для внутривенного введения одобрена во всем мире для лечения остеопороза (в т. ч. − ГКС-индуцированного) у взрослых, а также для профилактики будущих переломов у взрослых, имевших низкоэнергетический перелом бедренной кости в анамнезе. Проводимые клинические исследования по использованию золедроновой кислоты при остеопорозе у детей, в том числе − ГКС-индуцированном, показали улучшение показателей МПК и отсутствие новых случаев компрессионных деформаций позвонков.

Применение лекарственных препаратов на основе бисфосфонатов у детей связано с обязательным выполнением ряда требований:

1. Обязательно получение письменного добровольного предварительного информированного согласия законных представителей ребенка, а также одобрения со стороны локальных/национальных этических комитетов;
2. Обязательна оценка и коррекция стоматологического статуса ребенка.

До начала лечения бисфосфонатами необходимо провести комплексное стоматологическое обследование для оценки стоматологического статуса ребенка. При наличии медицинских показаний проводится санация полости рта, купируются инфекционно-воспалительные процессы в полости рта, проводятся ортодонтические и дентальные хирургические вмешательства. Лечение бисфосфонатами начинается не ранее объективного подтверждения заживления в зоне вмешательства. Всем пациентам при применении бисфосфонатов на регулярной основе проводятся следующие мероприятия:

− мероприятия, направленные на предотвращение развития кариеса и инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта (обучить пациента правильной технике чистки зубов, наладить соответствующий гигиенический уход за зубами, подобрать соответствующие возрасту зубную щетку, пасту, нить и др.);

− динамическое наблюдение за состоянием полости рта и зубов у врача-стоматолога с целью контроля и/или раннего выявления нежелательных реакций от лечения бисфосфонатами;

− особо тщательного наблюдения требуют пациенты с сопутствующими факторами риска (злокачественные новообразования, химиотерапия, лучевая терапия, прием ГКС, курение, плохое соблюдение правил гигиены полости рта).

Планирование травматолого-ортопедического хирургического лечения при наличии медицинских показаний к его проведению предполагает соблюдение ряда условий:

− все необходимые пациенту ортопедические вмешательства на костных структурах должны быть проведены до начала лечения бисфосфонатами;

− начинать лечение бисфосфонатами следует не ранее 4–6 месяцев после травматолого-ортопедического вмешательства (после достижения полного заживления в зоне оперативного вмешательства).

Внутривенное введение бисфосфонатов связано с определенным спектром нежелательных реакций, наиболее частой из которых является «реакция острой фазы», особенно выраженная после первого введения и представляющая собой комплекс симптомов: лихорадка, миалгия и артралгия, боль в костях, тошнота и рвота. Реакция купируется самостоятельно в течение нескольких дней, для облегчения состояния ребенка используются симптоматические средства: жаропонижающие, противовоспалительные, противорвотные препараты. Также в первые несколько дней после внутривенного введения бисфосфонатов может возникать гипокальциемия, купирующаяся при необходимости внутривенным введением парентеральных лекарственных препаратов на основе кальция.

В совокупности современные рекомендации по использованию внутривенных бисфосфонатов для лечения ГКС-индуцированного остеопороза у детей согласуются с таковыми, касающимися лечения других видов детского остеопороза, и предполагают начало терапии при ранних признаках повышенной хрупкости костей у пациентов с небольшим потенциалом спонтанного выздоровления. Терапию внутривенными бисфосфонатами рекомендовано продолжать весь период приема пациентом системных ГКС и некоторое время − после его завершения. Вопрос о прекращении терапии бисфосфонатами может рассматриваться в случае, если в течение 12 месяцев после отмены системных ГКС у ребенка не было низкоэнергетических переломов. Прекращение терапии бисфосфонатами также зависит от достижения показателей МПК пациентом, соответствующих норме для его пола и возраста. Может потребоваться возобновление терапии бисфосфонатами, если будут вновь выявлены факторы риска развития остеопороза в сочетании с новыми переломами и снижением МПК.

Медицинская профилактика ГКС-индуцированного остеопороза и связанных с ним переломов позвонков представляет собой поиск баланса между эффективным лечением основного заболевания и минимизацией нежелательных реакций этого лечения, что представляет собой непростую задачу для специалиста. В любом случае приоритетом является контроль основного заболевания, которое, как правило, является тяжелым хроническим и нередко представляет угрозу для жизни пациента.

Продолжается оптимизация схем лечения заболеваний, требующих терапии системными ГКС, например, переход на периодический режим введения ГКС, раннее использование стероидсберегающих препаратов (цитостатических, биологических препаратов), использование минимально эффективной дозы ГКС в течение кратчайшего промежутка времени, переход на топические формы ГКС в случаях, когда это возможно. Другие профилактические меры включают своевременное выявление и лечение эндокринопатий, поощрение физической активности в пределах возможной при основном заболевании, здоровое питание, поддержание оптимальной массы тела, лечение дефицита микро- и макронутриентов.

Оценка обеспеченности пациента витамином D и кальцием проводится до начала и в процессе лечения бисфосфонатами. При выявлении дефицита кальция и витамина D осуществляется их медикаментозная коррекция до начала лечения бисфосфонатами для минимизации риска развития гипокальциемии. Адекватная возрасту и наличию факторов риска дотация кальция и витамина D замедляет потерю костной массы у пациентов, принимающих системные ГКС, является мерой профилактики этого заболевания. В целях диагностики витамин D-дефицитных состояний, а также для решения вопроса о начале, длительности, дозировании, контроле безопасности и эффективности лечения препаратами на основе витамина D является обязательным лабораторное уточнение статуса обеспеченности организма витамином D. При выявлении дефицита витамина D (уровень в крови 25(OH)D менее 20 нг/мл) рекомендован прием следующих лечебных доз лекарственных препаратов на основе витамина D (при избыточной массе тела/ожирении пациента применяют дозы, близкие к верхним границам указанного диапазона):

− дети в возрасте до 1 месяца – 1 000 МЕ/сут;

− дети в возрасте 1–12 месяцев – 1 000–3 000 МЕ/сут;

− дети в возрасте 1–18 лет – 3 000–5 000 МЕ/сут.

Общая нагрузочная доза 300 000 МЕ и выше не рекомендована к назначению даже в случае лечения тяжелого дефицита витамина D. Длительность лечения составляет 1–3 месяца и зависит от степени тяжести дефицита витамина D. После достижения пациентом лабораторно подтвержденных целевых концентраций обеспеченности вит D (30–50 нг/мл, оптимальный статус обеспеченности) назначается поддерживающая доза лекарственного препарата.

Согласно рекомендациям Министерства здравоохранения Республики Беларусь, норма физиологической потребности в витамине D составляет 400 МЕ у здоровых детей всех возрастов. Однако следует помнить, что ГКС снижают синтез и усиливают катаболизм витамина D, что усугубляет действие иных факторов риска дефицита витамина D у детей с хроническими заболеваниями (ожирение, низкое потребление витамина D с пищей, вынужденное избегание пребывания на солнце). Соответственно, детям, получающим системные ГКС, могут потребоваться более высокие профилактические дозы витамина D для поддержания его оптимального уровня в сыворотке крови. В качестве примера дозирования витамина D для профилактики его дефицита в таблице 1 представлены сравнительные рекомендации Института медицины Соединенных Штатов Америки (США) по дотации витамина D здоровым детям и детям с активным ревматическим заболеванием.

Таблица 1 – Рекомендации Института медицины США по дотации витамина D для здоровых детей с риском развития дефицита витамина D и детей с ревматическими заболеваниями

Возраст	Здоровые дети с риском развития дефицита витамина D, МЕ/день	Дети с ревматическими заболеваниями, МЕ/день
0–6 месяцев	400–1000	1000
6–12 месяцев	400–1000	1500–2000
1–3 года	600–1000	2000
4–8 лет	600–1000	2000
Мальчики		
9–18 лет	600–1000	2000
Девочки		
9–18 лет	400–2000	2000–3000

Целесообразно повторно определить концентрацию 25(OH)D спустя 3–4 месяца после ее нормализации, а затем контролировать с кратностью 1 раз в 6 месяцев. В процессе лечения осуществляют мониторинг сывороточных концентраций кальция, фосфора, активности ОЩФ, количественное определение кальциурии (расчёт кальций-креатининового коэффициента).

Предпочтительно оптимизировать употребление пациентом кальция посредством обеспечения принципов здорового питания. Согласно рекомендациям Института медицины США, рекомендуемая диетическая норма кальция для удовлетворения потребностей 97,5 % здоровых детей составляет 700 мг/день для детей в возрасте от 1 до 3 лет, 1000 мг/день в возрасте от 4 до 8 лет и 1300 мг/день для детей от 9 до 18 лет. Согласно национальным рекомендациям в Республике Беларусь, ежедневное употребление кальция должно составлять 800 мг − для детей в возрасте 1–3 лет, 900 мг − для детей 4–7 лет, 1100 мг − для детей 7–11 лет, 1200 мг − для детей старше 11 лет. Однако детям, принимающим системные ГКС, могут потребоваться более высокие суточные дозы кальция из-за снижения его всасывания в кишечнике и реабсорбции почками.

Заключение. ГКС-индуцированный остеопороз в детском возрасте представляет собой серьезное осложнение лечения системными ГКС, оказывающее значительное влияние на прогноз и качество жизни пациента. Учитывая сложность проблемы детского ГКС-индуцированного остеопороза, для его успешной и своевременной медицинской профилактики, диагностики и лечения целесообразно привлечение мультидисциплинарной команды специалистов. Совместная работа врача, ответственного за лечение основного заболевания, эндокринолога, рентгенолога, травматолога-ортопеда, специалиста по физической терапии и медицинской реабилитации необходима для разработки эффективной, направленной на защиту костной ткани, стратегии ведения пациента, принимающего системные ГКС. Согласованная работа специалистов различного профиля, своевременное назначение профилактических мероприятий, выполнение диагностических исследований и дифференцированный подход к медикаментозному лечению остеопороза чрезвычайно важны для достижения пациентом достаточной пиковой костной массы, определяют его костное здоровье и во взрослом возрасте.

Литература

1. Белая, Ж.Е. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза / Ж.Е. Белая [и др.] // Остеопороз и остеопатии. – 2021. – Т. 24, № 2. – С. 4–47.

2. Halton, J. Advanced vertebral fracture among newly diagnosed children with acute lymphoblastic leukemia: results of the Canadian steroid-associated osteoporosis in the pediatric population (STOPP) research program / J. Halton [et al.] // J. Bone Miner. Res. – 2009. – Vol. 24. – P. 1326–1334.

3. Hartmann, K. Molecular actions of glucocorticoids in cartilage and bone during health, disease, and steroid therapy / K. Hartmann [et al.] // Physiol Rev. – 2016. – Vol. 96. – P. 409–447.

4. Ward, L.M. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: Why Kids Are Different / L.M. Ward // Front Endocrinol (Lausanne). – 2020. – Vol. 11. – P. 1–29.

5. 2019 ISCD Official Positions – Pediatric. – Available at: https://iscd.org/learn/official-positions/pediatric-positions/ (accessed 29 September 2023).

6. Почкайло, А.С. Остеопороз в педиатрической практике: современные подходы к медицинской профилактике, диагностике, лечению: учеб.-метод. пособие / А.С. Почкайло, А.А. Галашевская, О.В. Водянова. – Минск: БелМАПО, 2022. – 94 с.

7. Zeytinoglu, M., Jain, R.K., Vokes, T.J. Vertebral fracture assessment: Enhancing the diagnosis, prevention, and treatment of osteoporosis / M. Zeytinoglu, R.K. Jain, T.J. Vokes // Bone. – 2017. – Vol.104. – P. 54–65.

8. Buckley, L. 2017 American College of Rheumatology guideline for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis / L. Buckley [et al.] // Arthritis Rheumatol. – 2017. – Vol. 69. – P. 1521–1537.

9. Ward, L.M., Konji, V.N., Ma, J. The management of osteoporosis in children / L.M. Ward, V.N. Konji, J. Ma // Osteoporos Int. – 2016. – Vol. 27. – P. 2147–79.

10. Nasomyont, N., Hornung, L.N., Gordon, C.M., Wasserman H. Outcomes following intravenous bisphosphonate infusion in pediatric patients: a 7-year retrospective chart review / N. Nasomyont [et al.] // Bone. – 2019. – Vol. 121. – P. 60–67.

GLUCOCORTICOID-INDUCED OSTEOPOROSIS IN CHILDREN: MODERN PRINCIPLES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT

Dunayeva E.I., Pachkaila A.S.

Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of Educational Institution «Belarusian State Medical University», Minsk, Republic of Belarus

The article presents the characteristics of glucocorticoid-induced osteoporosis in children. The effect of treatment with systemic glucocorticoids on the growing skeleton, clinical and biological features of GC-induced osteoporosis in children, the main of which is the development of vertebral fractures, which is possible even with normal bone mineral density, are considered. Modern approaches to the diagnosis of osteoporosis, recommendations for monitoring the condition of bone tissue and imaging of the spine in children taking systemic corticosteroids, tactics for differentiated prescription of drug treatment depending on the child's ability to spontaneous recovery, and recommendations for carrying out preventive measures are presented.

Keywords: glucocorticoid-induced osteoporosis, systemic glucocorticoids, vertebral fractures, densitometry, bisphosphonates, children.

Поступила 15.10.2023

УДК 616.831-053.3-071/.072

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА НЕОНАТАЛЬНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Козловский Д.А., Девялтовская М.Г.

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

Резюме: В статье представлен анализ результатов клинико-лабораторного обследования новорожденных, родившихся и наблюдавшихся в РНПЦ «Мать и дитя». Обследованы 90 детей в возрасте 1 и 3 месяца. Дети были распределены на 2 группы. Первая группа включила 60 пациентов с неонатальной энцефалопатией. Вторую группу составили 30 младенцев, не имевших неврологической патологии. Установлены значимые различия уровней психоневрологического развития между детьми с неонатальной энцефалопатией и детьми без неврологической патологии на первом месяце жизни ($p<0,05$). Выявлено существенное увеличение средних значений нейротрофина-4 в сыворотке крови у детей с патологией нервной системы ($p<0,05$). Выявлены обратные корреляционные связи между содержанием нейротрофина-4 в сыворотке крови и уровнем психоневрологического развития у детей на различных возрастных этапах ($p<0,05$).

Ключевые слова: новорожденные дети, неонатальная энцефалопатия, психоневрологическое развитие, диагностика, нейротрофин-4.

Введение. Неонатальная энцефалопатия – это мозговая дисфункция, вызванная гипоксическим, травматическим, инфекционным, токсико-метаболическим воздействием на центральную нервную систему плода и новорожденного. Использование собирательного термина «неонатальная энцефалопатия» в детской неврологии и педиатрии обусловлено схожестью клинической картины, развивающейся при различных механизмах повреждения головного мозга. Гипоксия и ишемия являются одними из ведущих причин неонатальной энцефалопатии и вносят основной вклад в общую неонатальную заболеваемость и смертность [1]. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия – острое повреждение головного мозга плода и новорожденного, вызванное перинатальной асфиксией вследствие гипоксемии и ишемии, сопровождаемое функциональными и биохимическими изменениями (переход на анаэробный гликолиз, лактатацидоз) и тяжелыми нарушениями энергетического обмена [2]. Частота встречаемости гипоксически-ишемической энцефалопатии составляет 1–6 на 1000 живорожденных в развитых странах и 26 на 1000 живорожденных в развивающихся странах, при этом показатель летальности в раннем неонатальном периоде составляет 15–20 % [3]. Перенесшие гипоксически-ишемическую энцефалопатию дети в 25–30 % случаев имеют серьезные неврологические нарушения: церебральный паралич, нарушения зрения и слуха, эпилепсию, интеллектуальные, поведенческие и социальные расстройства. Эпизод гипоксии, провоцирующий развитие ишемии, возникает антенатально в 20 % случаев,

интранатально в 30 % и только в 10 % случаев постнатально [4]. Диагностика неонатальной энцефалопатии основывается преимущественно на результатах клинического исследования ввиду трудностей широкого применения нейровизуализационных методов и отсутствия общепризнанных лабораторных показателей для оценки состояния нервной системы. Введение в практику лабораторных методов исследования позволит увеличить диагностическую точность и обеспечить скрининговые возможности для выявления поражений нервной системе в раннем неонатальном периоде. Одним из таких методов является определение концентрации нейротрофических факторов в сыворотке крови.

Нейротрофические факторы – это молекулы, которые имеют различные и важные функции в центральных и периферических нервных тканях, опосредуя развитие клеток, их выживание и поддержание. Нейротрофические факторы играют решающую роль как в развитии нейронов, так и в пластичности и функциональности зрелых клеток, включая рост и ориентацию аксонов, дендритное развитие и синаптическую пластичность. Существующие данные показали, что нейротрофические факторы могут напрямую взаимодействовать с нейротрансмиттерными системами, которые участвуют в моторном и когнитивном функционировании. Нейротрофические факторы не только продуцируются нервными клетками, но также обнаруживаются в иммунных клетках, адипоцитах, эндокринных и эндотелиальных клетках, играя важную роль в интегративном функционировании этих биологических систем. От раннего онтогенеза мозга до взрослой жизни измененная экспрессия нейротрофических факторов связана с неврологическими и психическими заболеваниями. В свете этого очень актуальна область исследований, оценивающая уровни нейротрофических факторов в периферических образцах: крови, спинномозговой жидкости, иммунных клетках. Нейротрофин-4 экспрессируется многими тканями человека и во многих зонах мозга. Фактор способствует выживанию и дифференцировке нейронов различных популяций, включая спинальные нейроны, базальные холинергические нейроны переднего мозга, нейроны гиппокампа и гранулярные клетки мозжечка. Нейротрофин-4 предупреждает гибель двигательных нейронов в перинатальном и постнатальном периодах, ускоряет образование дендритов в пирамидных клетках коры за счет аутокринного механизма [5]. На сегодняшний день описаны несколько механизмов действия нейротрофического фактора мозга для защиты нервной системы:

1) нейротрофический фактор мозга способен оказывать антиапоптотический эффект за счет повышения уровня экспрессии Bcl-2 и снижения содержания внутриклеточного кальция [6];

2) противовоспалительный эффект достигается за счет супрессии фактора некроза опухоли и повышения экспрессии интерлейкина-10 [7];

3) защита от оксидативного повреждения ДНК за счет стимуляции выработки эндонуклеазы APE1 – ключевого фермента репарации ДНК [8];

4) улучшение регенерации нейронов, спраутинга аксонов, синаптогенеза и ангиогенеза [9].

Все вышеперечисленные механизмы являются антагонистами патогенетических звеньев при развитии ишемии мозга.

Цель исследования: определить возможность использования нейротрофина-4 в качестве диагностического маркера перинатальной патологии нервной системы.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования явились новорожденные дети, находившиеся в педиатрических отделениях РНПЦ «Мать и дитя». В исследование включены 90 детей, которые были разделены на 2 группы. Первая группа (основная) – 60 младенцев с неонатальной энцефалопатией. Вторую группу (группу сравнения) составили 30 детей, не имевших неврологической патологии. Оценка уровня психоневрологического развития проведена согласно алгоритму, описанному в инструкции по применению «Алгоритм балльной оценки и программа комплексной коррекции психоневрологических нарушений у новорожденных детей», утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь 27.04.2007 [10]. Нейросонография выполнена с помощью цифровой цветной ультразвуковой системы SonoScap S40Pro. Определение содержания нейротрофина-4 в сыворотке крови осуществлено методом иммуноферментного анализа на оборудовании «Tekan».

Полученные результаты обработаны с применением пакета прикладной программы «Statistica 8.0» (Лицензия № STA 862D175437Q). Применялись параметрические методы статистики. Для определения статистически значимых различий между группами рассчитывался критерий Стьюдента (t). Различия считались статистически значимыми при величине уровня значимости $p<0,05$. Взаимосвязи между изучаемыми признаками выявлялись при помощи метода Пирсона, вычислением коэффициента корреляции (r_p).

Результаты и обсуждение. Результаты оценки уровня психоневрологического развития детей на первом месяце жизни представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Оценка уровня психоневрологического развития детей на первом месяце жизни

Психоневрологические функции	Основная группа, % от возрастной нормы, n=60	Группа сравнения, % от возрастной нормы, n=30
Грубая моторика	40,77±3,52	87,62±1,79
Тонкая моторика	88,46±3,59	90,38±3,51
Перцепция	73,07±7,19	100,00±0,00
Довербальное развитие	80,77±5,77	96,15±2,60
Социальное развитие	92,31±5,21	100,00±0,00
Общий уровень психоневрологического развития	60,54±2,41	90,85±1,19

При оценке уровня психоневрологического развития на первом месяце жизни у детей основной группы и группы сравнения выявлены достоверные различия в развитии грубой моторики, перцепции, довербальном развитии и общим уровне психоневрологического развития. Так, средний уровень психоневрологического развития у детей с неонатальной энцефалопатией на первом месяце жизни был равен 60,54±2,41 % от возрастной нормы, что определяется как умеренное отставание в психоневрологическом развитии. У здоровых детей среднее значение общего уровня психоневрологического развития на первом месяце жизни составило 90,85±1,19 % от возрастной нормы, что соответствует нормальному уровню психоневрологического развития.

Результаты оценки уровня психоневрологического развития детей на третьем месяце жизни представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Оценка уровня психоневрологического развития детей на третьем месяце жизни

Психоневрологические функции	Основная группа, % от возрастной нормы, n=60	Группа сравнения, % от возрастной нормы, n=30
Грубая моторика	83,00±3,03	91,09±2,51
Тонкая моторика	84,62±6,66	77,27±7,87
Перцепция	98,08±1,92	100,00±0,00
Довербальное развитие	100,00±0,00	95,45±4,55
Социальное развитие	100,00±0,00	100,00±0,00
Общий уровень психоневрологического развития	89,23±1,92	92,64±2,07

При оценке уровня психоневрологического развития на третьем месяце жизни у детей основной группы, прошедших курс стационарного лечения и медицинской реабилитации, и группы сравнения не было выявлено достоверных различий в развитии грубой моторики, тонкой моторики, перцепции, довербальном развитии, социальном развитии и общем уровне психоневрологического развития. Так, средний уровень психоневрологического развития у детей, перенесших неонатальную энцефалопатию, на третьем месяце жизни был равен 89,23±1,92 % от возрастной нормы, что определяется как результат, соответствующий нормальным значениям. У здоровых детей среднее значение общего уровня психоневрологического развития на третьем месяце жизни составило 92,64±2,07 % от возрастной нормы, что является результатом, соответствующим нормальным значениям.

Результаты определения содержания нейротрофина-4 в сыворотке крови у исследуемых детей представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Уровень нейротрофина-4 в сыворотке крови у исследуемых детей

Нейротрофин-4, пг/мл	Первый месяц жизни	Третий месяц жизни
Основная группа, n=60	226,09±63,44	57,98±28,78
Группа сравнения, n=30	6,44±2,47	3,80±2,61

Анализ содержания нейротрофина – 4 в сыворотке крови обследованных пациентов выявил достоверно более высокие значения у пациентов основной группы относительно пациентов группы сравнения ($p<0,05$). На первом месяце жизни содержание нейротрофина-4 в сыворотке крови у детей с неонатальной энцефалопатией составило 226,09±63,44 пг/мл, в то время как у здоровых детей данный показатель был почти в 35 раз ниже и составил 6,44±2,47 пг/мл. На третьем месяце жизни наблюдалась схожая ситуация: у детей, прошедших курс стационарного лечения и медицинской реабилитации по поводу неонатальной энцефалопатии уровень нейротрофина-4 в сыворотке крови снизился в 3,9 раза и был равен 57,98±28,78 пг/мл, а у здоровых детей – 3,80±2,61 пг/мл. Из представленных данных видно, что в основной группе уровень нейротрофина-4 на третьем месяце жизни был достоверно ниже по сравнению с содержанием на первом месяце жизни. Это может свидетельствовать

о завершении регенеративных процессов в нервной системе после перенесенных повреждений в перинатальном периоде и являться маркером качества оказанной медицинской помощи. В группе сравнения в возрасте 3 месяца среднее значение уровня нейротрофина-4 в сыворотке крови также имело тенденцию к снижению, однако не претерпело существенных изменений. Стоит также отметить, что в единичных случаях у пациентов из обеих групп уровень нейротрофина-4 в сыворотке крови был несколько выше первичных значений. Можно предположить, что повышение выработки нейротрофина-4 в организме на любом возрастном этапе свидетельствует о наличии патофизиологических изменений в нервной системе.

При проведении корреляционного анализа выявлена обратная корреляционная связь между уровнем нейротрофина-4 в сыворотке крови и развитием грубой моторики (r_p=-0,3272), социальным развитием (r_p=-0,4001), общим уровнем психоневрологического развития (r_p=-0,3639) у детей на первом месяце жизни. В возрасте трех месяцев наблюдалась обратная корреляционная связь между уровнем нейротрофина-4 в сыворотке крови и развитием грубой моторики (r_p=-0,4498), тонкой моторики (r_p=-0,3181), перцепции (r_p=-0,9172), общим уровнем психоневрологического развития (r_p=-0,4764). Полученные результаты свидетельствуют о возможности использования нейротрофина-4 в качестве маркера патологических процессов в нервной системе на различных возрастных этапах и для оценки эффективности проведенного лечения.

С целью установления возможности использовать данный метод для прогнозирования неблагоприятных исходов неонатальной энцефалопатии был проведен корреляционный анализ между уровнем нейротрофина-4 в сыворотке крови на первом месяце жизни и психоневрологическим развитием на третьем месяце жизни. Обратная корреляционная связь выявлена между уровнем нейротрофина-4 в сыворотке крови на первом месяце жизни и развитием грубой моторики (r_p=-0,4492), перцепции (r_p=-0,6485), общим уровнем психоневрологического развития (r_p=-0,4194) на третьем месяце жизни. Полученные данные показывают возможность использования нейротрофина-4 в качестве прогностического маркера неблагоприятных исходов психоневрологических нарушений у детей, перенесших неонатальную энцефалопатию.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что определение уровня нейротрофина-4 в сыворотке крови можно применять в лабораторной диагностике заболеваний нервной системы на различных возрастных этапах. Этот метод можно рекомендовать для оценки эффективности проведенной терапии и прогнозирования нарушений психоневрологического развития у детей, перенесших неврологические заболевания в раннем возрасте. Использование современных диагностических подходов позволит улучшить качество оказываемой медицинской помощи, повысить качество жизни пациентов, сократить финансовые расходы на лечение, медицинскую реабилитацию и социальные выплаты пациентам, перенесшим неонатальную энцефалопатию.

Литература

1. Wachtel, E.V. Update on the current management of newborns with neonatal encephalopathy / E.V. Wachtel, V. Sourabh, M. Pradeep. // Current problems in pediatric and adolescent health care. – 2019. – P.1–26.

2. Volpe, J. Neurology of the Newborn, 6th ed / J. Volpe. // Philadelphia, Saunders Elsevier. –2018. – 1457 P.

3. Ristovska, S. Hypoxic Ischemic Encephalopathy (HIE) in Term and Preterm Infants / S. Ristovska, O. Stomnaroska, D. Danilovski // PRILOZI. – 2022. – 43 (1). – P.77–84.

4. Frank, van B. Birth asphyxia-induced brain damage: the long road to optimal reduction and preventio / B. Frank, G. Floris // Pediatr Med. – 2020 – 3 – P.3–9.

5. Козловский, Д.А. Перспективные направления диагностики, лечения и медицинской профилактики неврологической патологии у детей / Д.А. Козловский, М.Г. Девялтовская // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности. – 2021. – №14. – С. 399–403.

6. Takeshima, Y. Neuroprotection with intraventricular brain-derived neurotrophic factor in rat venous occlusion model / Y. Takeshima, M. Nakamura, H. Miyake, R. Tamaki, T. Inui, K. Horiuchi, D. Wajima, H. Nakase // Neurosurgery. – 2011. – 68 (5). – P. 1334–1341.

7. Chen, A.I. The neuroprotective roles of BDNF in hypoxic ischemic brain injury / A.I. Chen, L.J. Xiong, Y.U. Tong, M. Mao // Biomed. Rep. – 2013. – 1 (2). – P. 167–176.

8. Zhang, J.L. BDNF and exercise enhance neuronal DNA repair by stimulating CREB-mediated production of apurinic/apyrimidinic endonuclease / J.L. Zhang, Y.T. Lin, P.C. Chuang, V.A. Bohr, M.P. Mattson // Neuromolecular Med. – 2014. – 16 (1). – P. 161–174.

9. Zhou, L. Enhanced neuroprotective efficacy of bone marrow mesenchymal stem cells co-overexpressing BDNF and VEGF in a rat model of cardiac arrest-induced global cerebral ischemia / L. Zhou, Q. Lin, P. Wang, L. Yao, K. Leong, Zh. Tan, Z. Huang // Cell Death Dis. – 2017. – 8 (5). – e2774. – https://doi.org/10.1038/cddis.2017.184

10. Девялтовская, М.Г., Елиневский, Б.Л. Алгоритм балльной оценки и программа комплексной коррекции психоневрологических нарушений у новорожденных детей: инструкция по применению 096-1006: утв. М-вом здравоохранения 27.04.2007 г. / М.Г. Девялтовская, Б.Л. Елиневский // Современные методы диагностики, лечения и профилактики заболеваний: сб. инструкт.-метод. док. – Минск, 2007 – Вып. 8, т. 5 – С. 96–108.

MODERN TRENDS IN THE DIAGNOSIS OF PERINATAL PATHOLOGY OF THE NERVOUS SYSTEM

Kozlovsky D.A., Devyaltovskaya M.G.

State institution «Republican Scientific and Practical Centre «Mother and Child», Minsk, Republic of Belarus

The article presents an analysis of the obtained data of clinical and laboratory examination of newborns born and observed in the RSPC "Mother and Child". 90 children aged 1 and 3 months were examined. The children were divided into 2 groups. The first group included 60 patients with neonatal encephalopathy. The second group consisted of 30 children who had no neurological pathology. Significant differences in the levels of neuropsychiatric development have been established. There was a significant increase in the average values of neurotrophin-4 in blood serum in the presence of pathology from the nervous system. Correlations between the content of neurotrophin-4 in blood serum and neuropsychiatric development at various age stages were revealed.

Keywords: newborns, neonatal encephalopathy, neuropsychiatric development, neurotrophin-4.

Поступила 13.10.2023

УДК 616.61-002.2-053.2-08-097

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГРАНЗИМА Б В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И МОЧЕ ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОЧЕК

Кондратенко О.А.[1], Дечко Е.В.[1], Козыро И.А.[2]

[1] УЗ «10-я городская детская клиническая поликлиника»,
[2] УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Хронические заболевания почек широко распространены в популяции, их прогрессирование резко ухудшает качество жизни пациента, в терминальной стадии требуют применения дорогостоящих методов заместительной терапии (диализа или пересадки почки). Своевременная диагностика и лечение позволяют сохранить нормальной почечную функцию в течение долгого времени. Поиск маркеров для неинвазивной диагностики и прогнозирования течения хронической болезни почек представляется актуальным. Целью работы явилось определение уровня маркера апоптоза гранзима Б в сыворотке крови и моче детей с хроническими заболеваниями почек для оценки возможности его использования в диагностике как гломерулярной, так и негломерулярной почечной патологии. Выявлено, что митохондриальный путь запрограммированной гибели клетки является одним из основных звеньев в патогенезе гломерулосклероза. Использование его маркера, гранзима Б, в диагностике позволит повысить качество оказания медицинской помощи детям с хроническими заболеваниями почек.

Ключевые слова: гранзим Б, неиммуноопосредованные гломерулопатии, иммуноопосредованные гломерулопатии, негломерулярные заболевания, апоптоз.

Введение. Апоптоз считается жизненно важным компонентом различных процессов, включая нормальный обмен клеток, правильное развитие и функционирование иммунной системы, эмбриональное развитие и химически индуцированную гибель клеток. Неадекватный апоптоз (либо слишком слабый, либо слишком сильный) является фактором многих заболеваний, включая нейродегенеративные, ишемическое повреждение, аутоиммунные расстройства и др. Апоптоз является гомеостатическим механизмом поддержания клеточных популяций в тканях. Он также возникает как защитный механизм при иммунных реакциях или, например, когда клетки повреждаются патогенными агентами. Хотя существует большое разнообразие стимулов и состояний как физиологических, так и патологических, которые могут вызвать апоптоз, не все клетки обязательно погибнут в ответ на один и тот же стимул. Часть клеток, на которые воздействует триггер, могут быть стимулированы им к делению. Важно отметить, что воспалительной реакции, связанной с процессом апоптоза или с удалением апоптотических клеток, не возникает, поскольку апоптотические клетки не высвобождают свои клеточные компоненты в окружающую интерстициальную ткань, они быстро фагоцитируются окружающими клетками, таким образом, вероятно, предотвращается вторичный некроз, поглощающие клетки не продуцируют противовоспалительные цитокины [1].

При патологическом процессе основной способ защиты организма – избавление от собственных пораженных клеток. Специализированные клетки иммунной системы –

цитотоксические Т-лимфоциты и естественные киллеры – осуществляют поиск и уничтожение клеток, содержащих чужеродные компоненты: инфицированных, мутировавших или поврежденных. Ликвидация таких клеток осуществляется посредством включения в них программы гибели клеток (апоптоза) и может происходить двумя путями. Первый путь реализуется через взаимодействие лигандов и рецепторов суперсемейства фактора некроза опухоли (TNF, tumor necrosis factor), например, CD95L (FasL, Fas-лиганд), расположенного трансмембранно на клетках-киллерах, и рецептора CD95 (Fas) на клетках-мишенях. В результате происходит активация каспаз, начиная с каспазы-8, и апоптоз. Второй путь – это высвобождение содержимого литических гранул клеток-убийц. Чтобы сконцентрировать содержимое литических гранул и обезопасить от него соседние клетки, между клеткой-киллером и клеткой-мишенью формируется иммунный синапс – микроскопическая межклеточная щель, ограниченная плазматическими мембранами взаимодействующих клеток, в которую высвобождаются компоненты литических гранул. В гранулах содержится перфорин с мембраноатакующим комплексом, подобным C5–C9 системы комплемента, создающий каналы в мембране диаметром в среднем ~16 нм. С помощью перфориновых пор внутрь клеток-мишеней проникает еще один компонент гранул – гранзимы – сериновые протеазы, разрезающие внутриклеточные белки-субстраты. Название гранзимы (от словосочетания «гранулярные энзимы») было впервые предложено для двух обнаруженных протеаз – гранзимов А (35 кДа) и В (29 кДа) – в 1986 г. В настоящее время идентифицированы 12 гранзимов, из них пять (А, В, Н, К и М) найдены у человека [2].

Гранзим В – секретируемая иммунная протеаза, участвующая в патогенезе широкого спектра заболеваний человека. Кристаллографические исследования позволили определить общую структуру гранзима Б как гомодимера шестицепочечных β-баррелей, организованных вокруг каталитического центра, определяемого триадой: серин, гистидин и аспарагиновая кислота. Субстратная специфичность гранзима Б уникальна среди сериновых протеаз. Тетрапептид, расположенный непосредственно на N-конце участка расщепления, неизменно содержит аспарагиновую кислоту. Интересно, что гранзим Б активирует каспазы II группы непосредственно путем расщепления их проферментных форм, а также косвенно путем активации расщеплений каспаз III группы, которые, в свою очередь, также расщепляют проферментные формы каспаз II группы. Зрелые каспазы II группы и гранзим Б часто расщепляют один и тот же субстрат в участках, расположенных в непосредственной близости (обычно на расстоянии 5–30 аминокислот) или в общих участках [3].

Способность модулировать жизнь или гибель клетки признана за ее огромный терапевтический потенциал. Поэтому исследования по-прежнему сосредоточены на выяснении и анализе механизмов клеточного цикла и сигнальных путей, которые контролируют остановку клеточного цикла и апоптоз.

Цель работы: определить уровень гранзима Б в сыворотке крови и моче пациентов с хроническими заболеваниями почек и оценить возможность использования этого маркера в их диагностике.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 128 пациентов педиатрического отделения №1 (для нефрологических больных) Белорусского Центра детской нефрологии и заместительной почечной терапии с хроническими заболеваниями почек в возрасте от 2 до 17 лет. Обследованные дети были распределены по группам: с первичными иммуноопосредованными гломерулопатиями (ГП) (n=30),

с вторичными иммуноопосредованными ГП (n=38), с неиммуноопосредованными ГП (n=30), а также с негломерулярными хроническими заболеваниями почек (n=30), составившие группу сравнения. Все дети с гломерулопатиями имели морфологически подтвержденный диагноз. Критерием включения пациентов в группу сравнения было отсутствие поражения почечных клубочков. В группу контроля вошли 30 детей (пациенты педиатрического отделения №2 (для кардиологических больных) УЗ «2-я городская детская клиническая больница) без признаков поражения почек и наличия аутоиммунного процесса.

Объектом исследования была сыворотка крови и моча пациентов исследуемых групп и группы контроля. Для определения уровня гранзима Б в сыворотке крови производился забор венозной крови с последующим центрифугированием образцов. Полученная сыворотка хранилась в пробирках без использования консерванта при температуре -20^0 С. Для определения концентрации исследуемого маркера апоптоза в моче забор материала производился из утренней порции, полученной путем естественного мочеиспускания. Образцы также хранились в пробирках без использования консерванта при температуре -20^0 С. Количественное определение уровня гранзима Б в сыворотке крови и моче производили методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем Granzyme B ELISA Kit (E-EL-H1617, Elabscience), Granzyme B (78E96FF66B, Cloud-Clone Corp.). Учет реакции проводили на фотометре универсальном Ф 300 ТП (ОАО Витязь Беларусь), спектрометре Magellan V 7.1, длина волны измерения 450 нм. Результат реакции отображали в пг/мл.

Статистические данные представляли в виде Me (25–75 %), где Me – медиана, (25–75 % – межквартильный размах). Статистическая обработка полученного материала проводилась с применением стандартного пакета «Statistica 10.0» программы Microsoft Exel.

Результаты и их обсуждение. В настоящее время достигнуты значительные успехи в раскрытии патогенетических звеньев прогрессирования хронических заболеваний почек. При этом особое внимание уделяется так называемым неиммунным факторам прогрессирования. Считается доказанным, что неиммунное прогрессирование хронических заболеваний почек развивается вследствие сочетанного воздействия ряда патологических факторов, таких как системная артериальная гипертензия, гемодинамические нарушения в почках, характеризующиеся повышенной перфузией почечных клубочков с развитием внутриклубочковой гипертензии и гиперфильтрации, появление и/или усугубление уже существующей протеинурии, усиление склеротических процессов в почках за счет стимуляции пролиферативных процессов. Все указанные факторы находятся во взаимосвязи и являются звеньями одной патогенетической цепи формирования нефросклероза. При развитии гломерулярного и интерстициального склероза, которые в значительной мере обуславливают прогрессирование хронических заболеваний почек, нарушается баланс между клеточной пролиферацией и гибелью клеток. В основе потери клеточной массы лежит процесс апоптоза. При развитии нефросклероза происходит чрезмерная активация апоптоза гломерулярных и тубулярных эпителиоцитов с потерей в первую очередь таких функционально значимых клеток, как подоциты и тубулярные эпителиоциты [4]. Полученные нами данные свидетельствуют об активном апоптотическом процессе у пациентов с хроническими заболеваниями почек.

У детей с гломерулопатиями выявлено значимое повышение концентрации гранзима Б в сыворотке крови по сравнению с группой контроля (p<0,001). У пациентов с негломерулярными заболеваниями концентрация исследуемого биомаркера также значимо превышала показатели здоровых (p<0,001). Однако его уровень был не настолько высок, как у пациентов с поражением клубочков. Наибольшее значение гранзима Б в моче против группы контроля также отмечалось у детей с гломерулопатиями (p<0,001). И тем не менее уровень маркера апоптоза в моче в группе негломерулярных заболеваний также показал статистически значимые различия по сравнению с группой контроля (p<0,001). Полученные результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Концентрация гранзима Б в сыворотке крови и моче

Исследуемая группа	Гранзим Б, сыворотка крови, Me (25 – 75 %)	Гранзим Б, моча, Me (25 – 75 %)
Первичные иммуноопосредованные ГП (n=30)	52,3 (10,2 – 62,5)	24,57 (5,93 – 30,5)
Вторичные иммуноопосредованные ГП (n=38)	299,9 (12,1 – 312)	58,3 (4,2 – 62,5)
Неиммуноопосредованные ГП (n=30)	109,25 (0 – 109,25)	62,2 (0,26 – 62,5)
Негломерулярные болезни (n=30)	12,4 (1,6 – 14)	7,68 (5,12 – 12,8)
Группа контроля (n=30)	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)

Полученные результаты свидетельствуют о том, что во всех исследуемых группах избыточно активирован митохондриальный путь программированной гибели клеток. Особенно это отмечено у пациентов с гломерулярными хроническими заболеваниями почек.

Так как протеинурия является одним из основных факторов прогрессирования хронической болезни почек, а креатинин сыворотки крови – одним из основных ее маркеров, то интересно было проследить корреляцию этих показателей с уровнем гранзима Б в сыворотке крови и моче пациентов исследуемых групп.

В группе первичных иммуноопосредованных гломерулопатий нами прослежено наличие корреляционной связи между креатинином и уровнем гранзима Б в сыворотке крови (ρ = 0,22), а также суточной протеинурией (ρ = 0,03). Концентрация гранзима Б в моче также коррелировала с креатинином сыворотки (ρ = 0,1) и суточной протеинурией (ρ = 0,05).

В группе вторичных иммуноопосредованных гломерулопатий связь между концентрацией гранзима Б в сыворотке крови, креатинином (ρ = -0,24) и суточной протеинурией (ρ = -0,04) оказалась обратной. Прослежена прямая корреляция между концентрацией исследуемого маркера в моче с креатинином сыворотки (ρ = 0,07) и суточной протеинурией (ρ = 0,15).

У пациентов с неиммуноопосредованными гломерулопатиями удалось установить прямую связь между уровнем гранзима Б в сыворотке крови, креатинином (ρ = 0,29) и суточной протеинурией (ρ = 0,26). Концентрация гранзима Б в моче показала связь с уровнем белка в суточной моче (ρ = 0,17). Прямая связь выявлена между уровнем гранзима Б в моче и креатинином крови (ρ = 0,4).

У пациентов с негломерулярными хроническими поражениями почек нами удалось проследить прямую корреляцию между концентрацией гранзима Б в сыворотке крови и суточной протеинурией (ρ = 0,15) и концентрацией гранзима Б в моче по отношению к креатинину сыворотки (ρ = 0,25). Между концентрацией маркера апоптоза в сыворотке крови по отношению к креатинину (ρ = -0,3) также отмечена связь. Прямая сильная корреляция выявлена между значением суточной протеинурии и концентрации гранзима Б в моче (ρ = 0,51).

Таким образом, связь уровня гранзима Б с основными факторами прогрессирования хронической болезни почек – протеинурии и креатинина сыворотки, свидетельствует о вовлеченности программированной гибели клетки в механизм нефросклероза.

Заключение. Процессы программированной гибели клеток участвуют в развитии различных форм хронических заболеваний почек. Связь маркера митохондриального пути апоптоза – гранзима Б и основных факторов прогрессирования хронической болезни почек свидетельствует о вовлеченности программированной клеточной гибели в процесс нефросклероза. Статистическая значимость различий концентрации гранзима Б в сыворотке крови и моче пациентов с хроническими заболеваниями почек против показателей здоровых позволяет использовать этот маркер в диагностике как гломерулярной, так и негломерулярной почечной патологии. Также перспективно рассматривать определение гранзима Б в сыворотке крови и моче с точки зрения малой инвазивности исследования.

Литература

1. Elmore, S. Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death / S. Elmore // Toxicol Pathol. – 2007. – Vol. 35. – P. 495 – 516.

2. Киселевский, Д.Б. Гранзимы и митохондрии / Д.Б. Киселевский // Биохимия. – 2020. – Т. 85. – № 2. – С. 155 – 164.

3. Gapud, E.J., Trejo-Zambrano, M.I., Gomez-Banuelos, E., Tiniakou, E., Antiochos, B., Granville, D. J., Andrade, F., Casciola-Rosen, L., Rosen, A. Granzyme B induces IRF-3 phosphorylation through a perforin-independent proteolysis-dependent signaling cascade without inducing cell death / E.J. Gapud, M.I. Trejo-Zambrano, E. Gomez-Banuelos, E. Tiniakou, B. Antiochos, D. J. Granville, F. Andrade, L. Casciola-Rosen, A. Rosen // J. Immunol. – 2021. – Vol. 2. – P. 335 – 344.

4. Комарова, О.В., Кучеренко, А.Г., Смирнов, И.Е., Цыгин, А.Н. Динамика содержания сывороточных маркеров апоптоза для оценки прогноза хронической болезни почек у детей / О.В. Комарова, А.Г. Кучеренко, И.Е. Смирнов, А.Н. Цыгин // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – Т. 12. – № 5. – С. 104 – 107.

DIAGNOSTIC VALUE OF GRANZYME B DETERMINATION IN BLOOD SERUM AND URINE OF PEDIATRIC PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASES

Kondratenko O.[1], Dechko E.[1], Kazyra I.[2]

[1] 10th City Children's Clinical Polyclinic,
[2] Belarusian State Medical University,
Minsk, Republic of Belarus

Chronic kidney diseases are widespread in the population, their progression dramatically worsens the quality of life of the patient, in the terminal stage they require the use of expensive methods of replacement therapy (dialysis or kidney transplantation). Timely diagnosis and treatment make it possible to maintain normal renal function for a long time. The search for markers for noninvasive diagnosis and prediction of the course of chronic

kidney disease seems relevant. The aim of the work was to determine the level of granzyme B apoptosis marker in the blood serum and urine of children with chronic kidney diseases to assess the possibility of its use in the diagnosis of both glomerular and non-glomerular renal pathology. It was revealed that the mitochondrial pathway of programmed cell death is one of the main links in the pathogenesis of glomerulosclerosis. The use of its marker, granzyme B, in diagnostics will improve the quality of medical care for children with chronic kidney diseases.

Keywords: granzyme B, non-immuno-mediated glomerulopathies, immuno-mediated glomerulopathies, non-glomerular diseases, apoptosis.

Поступила 19.10.2023

УДК 618.2/.4:004.8

ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ В СИСТЕМЕ СОВРЕМЕННЫХ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ

Крамко Д.А., Никитченко Д.Ю., Девялтовская М.Г.

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

Резюме. В статье отражена роль искусственного интеллекта в медицине. Изложена краткая история применения искусственного интеллекта для медицинских целей, рассматриваются вопросы повышения эффективности системы здравоохранения путем широкого внедрения технологий искусственного интеллекта.

Ключевые слова: искусственный интеллект, нейронные сети, профилактика, диагностика, технологии.

Цель: провести анализ истории применения искусственного интеллекта для медицинских целей.

Введение. Врачам различных специальностей необходимо анализировать большие объемы сложных данных для принятия жизненно важных для пациентов решений. Изображения с магнитно-резонансных, компьютерных томографов и рентгеновских снимков могут содержать большие объемы комплексных данных. В этой ситуации необходим опытный взгляд специалиста, от которого зависит постановка диагноза. В эпоху информационной перегруженности компьютерные системы особенно важны и помогают скорректировать ошибки, совершаемые из-за человеческого фактора. Врачам нужно учитывать множество различных типов и подтипов заболеваний и лавину новых научных данных в виде различных биомаркеров и данных геномики, это становится все более трудной задачей для врача. Помочь здесь может использование новых возможностей искусственного интеллекта и машинного обучения.

Искусственный интеллект (ИИ) уже является обычным явлением в современной жизни для доступа к информации – он все чаще применяется в различных сферах деятельности, упрощая нам жизнь. Система здравоохранения не является исключением. В здравоохранении начинает внедряться для таких целей, как упрощение систем заказа лекарств и выявление пациентов высокого риска для проведения скрининговых тестов, также он существенно влияет на всеобщее взаимодействие, восприятие информации, приобретение товаров и услуг, обеспечивает здравоохранение доступной структурированной информацией о пациентах из различных баз данных и быстрое развитие методов анализа больших объемов данных.

Искусственный интеллект – не одна технология, а скорее общий термин для отрасли компьютерной науки, посвященной сложным алгоритмам и программному обеспечению, способным выполнять подвластные человеку задачи: распознавание речи и текста, анализ данных, обучение, решение проблем. Искусственный интеллект – это способность алгоритмов, разработанных при применении современных технологий, обучаться на основе данных и выполнять автоматизированные задачи без прямого участия человека [1, 2, 3]. Как и врач-человек, ИИ может интерпретировать и интегрировать для постановки диагноза все типы медицинских данных: жалобы пациентов, истории болезни, анализы крови и визуализацию.

Благодаря анализу сложных данных и распознаванию их повторяющихся паттернов, технологии на основе ИИ могут приходить к выводам без прямого участия человека.

Основанные на искусственном интеллекте подходы в здравоохранении позволяют исследователям увидеть во время диагностики то, что может ускользнуть от человеческого глаза. Устройства ИИ могут сканировать изображения вплоть до отдельных пикселей, обеспечивая точную аналитику.

Современный ИИ без труда сопоставляет текущие и предыдущие исследования, автоматически находит патологические изменения, ускоряя процесс постановки диагноза, оценивает и отслеживает состояние пациента, назначает индивидуальное лечение, помогает в выборе лекарственных препаратов, оптимизирует проведение клинических исследований. На данный момент существует огромное множество систем, которые помогают медицине уже сейчас, автоматизируя конкретные процессы, а помимо этого, большое количество ИИ находится в тестировании и разработке. В то время как традиционно алгоритмы приходилось программировать "вручную" с соблюдением правил и привязкой к конкретным точкам данных, алгоритмы машинного обучения изменили способ извлечения шаблонов из наборов данных и составления прогнозов. ИИ применяется во многих областях медицины [4, 5, 6].

Первопроходцем в создании системы когнитивных вычислений считается программа IBM Watson Health, исследующая лечение рака легких. Эта программа расшифровывает информацию из медицинской документации: машина подражает дидактическому мышлению доктора, который ставит диагноз на основании симптомов и таких данных, как семейный анамнез, проводимое лечение, длительность заболевания, предыдущее лечение, а также другие результаты исследований. Затем Watson health предлагает различные варианты лечения с оценкой достоверности для каждого прогноза. В данном исследовании искусственный интеллект показывал свои очевидные преимущества, так как объем данных для анализа и изучения был гигантским: больше миллиона записей о посещениях клиники и 600 тыс. пациентов. Итого нейронной сети нужно было обработать 101 млн. единиц данных, чтобы

классифицировать их с помощью методов машинного обучения. Компьютер смог «обойти» медиков, работавших в течение 3−15 лет, по точности диагностики, а опытных врачей со стажем от 15 лет «побороть» не смог. Это говорит о том, что медицинские «умные» машины, несмотря на опасения некоторых специалистов, помогут с лечением пациентов, но не смогут вытеснить из профессии врачей-людей.

Ученые гонконгского Научно-технического университета (The Hong Kong University of Science and Technology) разработали уникальную программу для качественной диагностики распространенных детских болезней. Тестирование программы проводилось в китайском городе Гуанчжоу. Чтобы протестировать программу диагностики, китайские медики предоставили машине данные электронных медицинских карт 600 тысяч пациентов, проходивших лечение в Детском медицинском центре Гуанчжоу. Для программы тестовый период длился 18 месяцев: всё это время ИИ анализировал и изучал данные карт, а затем сопоставлял диагнозы с предыдущими оценками медиков с небольшим опытом работы и опытных врачей. ИИ оказался намного точнее в постановке корректного диагноза, чем педиатры с малым опытом работы, однако был почти так же эффективен, как опытные педиатры. Результаты тестирования подтвердили, что современные технологии в близком будущем станут важным инструментом для диагностики и лечения детских заболеваний [7, 8].

Учеными из Калифорнийского университета в Сан-Диего, разработана программа, диагностирующая детские болезни так же точно, как и врачи. Она основана на искусственном интеллекте (ИИ) и для принятия решения использует данные из медицинских карт, в том числе рукописные пометки, и результаты анализов. Для обучения ИИ группа из 70 ученых использовала более 100 млн единиц информации, собранной в ходе 1,3 млн визитов пациентов отделения педиатрии в Центре здоровья женщин и детей города Гуанчжоу. Алгоритм диагностирует респираторные инфекции и синусит с точностью до 95 %. Аналогичный результат показала диагностика менее распространенных заболеваний, таких как бронхиальная астма (97 %), бактериальный менингит и ветряная оспа (93 %), мононуклеоз (90 %).

Пандемия COVID-19 оказала беспрецедентное давление на системы здравоохранения, но также сильно ускорила цифровую трансформацию служб здравоохранения. Во время пандемии произошло перепрофилирование и развитие существующих информационных технологий – например, быстрое увеличении числа удаленных консультаций для минимизации передачи инфекции, разработка мобильных приложений для мониторинга распространения болезни и разработка защищенных списков пациентов для выдачи рекомендаций и лекарств уязвимым группам населения.

Благодаря внедрению технологии искусственного интеллекта фармацевтическим компаниям удается сократить сроки разработки препаратов и клинических исследований, тем самым снизить затраты на выпуск новых лекарств. Внедрение данных технологий для создания лекарственных средств с высоким уровнем качества делает препараты более действенными с меньшим количеством побочных действий [6, 7, 8].

В стоматологии показали высокую эффективность методы машинного обучения в автоматизированном выявлении и подсчете молочных зубов на панорамных рентгенограммах у педиатрических пациентов [10].

К преимуществам искусственного интеллекта относится высокая точность, что помогает сразу заметить риски и ошибки. Искусственный интеллект в медицине позволяет устранить недочеты, которые связаны с человеческим фактором, а также избавляет врачей от выполнения части рутинных операций.

Вооружившись инновационными технологиями искусственного интеллекта, врачи могут ставить более точные диагнозы и улучшать планы лечения с помощью реалистичных прогнозов. Кроме того, ИИ все шире применяется в разработке лекарств, мониторинге пациентов и уходе за ними. В результате способности ИИ справляться с растущей базой подробных данных о пациентах вся отрасль здравоохранения переходит на превентивный, профилактический уровень, а не реакционный.

Более обширные, недостижимые прежде знания о множестве слоев медицинских данных человека и глубокое обучение является средством создания персонализированных методов профилактики и лечения, что позволит более экономически выгодно использовать медицинские ресурсы, снизив материальные расходы.

Стоит упомянуть, что системы искусственного интеллекта основывают свои выводы на обработке большого количества информации и, как следствие, могут допускать ошибки в своей работе. Кроме того, база данных ИИ сама по себе может быть некачественной. Из-за ограниченного числа данных возникает проблема состоящая в том, что искусственный интеллект не способен делать выводы об объективной реальности – он создаёт свою реальность [11, 12, 13].

Искусственный интеллект обеспечивает экономию средств и гибкость методов диагностики и профилактики заболеваний. Однако проблемы, связанные с его использованием, заключаются в сложности сбора данных, внутренней и внешней валидации, этических соображениях, терапевтическом эффекте и времени, необходимом для клинических испытаний после утверждения препарата. Точность прогнозов на основе искусственного интеллекта основана на входных данных и допущениях, и ситуация в реальном времени может отличаться от прогнозов [14, 15, 16].

Автоматизированные алгоритмы принятия решений принимают в целом надежные (но субъективные и не обязательно правильные) решения, основанные на сложных правилах, которые бросают вызов или ставят в тупик человеческие способности к действию и пониманию. Медицинские работники и системы здравоохранения должны быть готовы к принятию и использованию ИИ. Для этого они должны быть обучены и повышать свою квалификацию, а также иметь доступ к обучающим программам и ресурсам, чтобы быть в курсе последних достижений в области ИИ и здравоохранения [4, 5].

Заключение. Искусственный интеллект в области здравоохранения необходимо рассматривать как средство достижения цели, а не как самоцель. Это не панацея от проблем, с которыми сталкивается система здравоохранения, но при тщательной разработке, закупке и внедрении ее можно использовать для поддержки более широких целей: повышения качества, безопасности и эффективности работы здравоохранения. Эта деятельность по развитию должна представлять собой сочетание инноваций "снизу-вверх", направленных на решение проблем, с которыми сталкиваются пациенты и медицинский персонал, и стратегии "сверху-вниз", где можно повысить эффективность за счет внедрения общих подходов в сфере здравоохранения. Полученные данные используются для информирования и поддержки стратегии и планирования политики в области здравоохранения.

Искусственный интеллект – это не будущее, а настоящее медицины, и в дальнейшем сфера его применения будет только расти. Уже появилось множество компьютерных алгоритмов и многообещающих изобретений в этой области. Однако, учитывая, как быстро развивается эта сфера в последние несколько лет, учитывая тот

факт, что машины уже превосходят людей в решении конкретных медицинских задач, число которых будет быстро расти, следует признать, что узконаправленный искусственный интеллект прочно займет свое место.

Искусственный интеллект и робототехника обладают потенциалом для повышения эффективности и качества здравоохранения и оказания медицинской помощи, но их следует воспринимать как дополнение к ранее существовавшим функциям здравоохранения и снижение нагрузки на персонал [13, 17].

Можно сделать вывод, что подходы, основанные на искусственном интеллекте, могут идти рука об руку с существующими традиционными методами профилактики, диагностики и лечения заболеваний.

Литература

1. Möllmann, N. Is it alright to use artificial intelligence in digital health? A systematic literature review on ethical considerations / N. Möllmann, M. Mirbabaie, Stefan Stieglitz // Health Informatics J. – 2021. – V 27, № 4. – https://doi.org/10.1177/14604582211052.

2. Этические принципы и использование искусственного интеллекта в здравоохранении: руководство ВОЗ. Резюме [Ethics and governance of artificial intelligence for health: WHO guidance. Executive summary]. – Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2021. – Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

3. Felzmann, H. Towards Transparency by Design for Artificial Intelligence / H. Felzmann, E. Fosch-Villaronga, C. Lutz et al. // Sci Eng Ethics – 2020 – V 26, №6. – P 3333–3361.

4. Wang, L. Artificial intelligence in clinical decision support systems for oncology/ L. Wang, X. Chen, L. Zhang et al. // Int J Med Sci.– 2023 – V 20, №1. – P 79–86.

5. Hasani, N. Trustworthy Artificial Intelligence in Medical Imaging / N. Hasani, M. Morris, A. Rhamimet et al. // PET Clin. – 2022 – V 17, №1. – P 1–12.–5

6. Алексеева М.Г. Искусственный интеллект в медицине / М.Г. Алексеева, А.И. Зубов, М.Ю. Новиков // Международный научно-исследовательский журнал. – 2022. – №7 (121). – URL: https://research-journal.org/archive/7-121-2022-july/artificial-intelligence-in-medicine (дата обращения: 27.04.2023). – doi: 10.23670/IRJ.2022.121.7.038.

7. Толмачев, И.В. Искусственный интеллект в медицине и здравоохранении: аналитический доклад / И.В. Толмачев, И.С. Каверина, М.О. Плешков [и др]. – Томск: Изд-во СибГМУ, 2022. – 94 с.

8. Liang H. et al. Evaluation and accurate diagnoses of pediatric diseases using artificial intelligence // Nature medicine. – 2019. – Т. 25. – №. 3. – С. 433–438.

9. Vatansever, S. Artificial intelligence and machine learning-aided drug discovery in central nervous system diseases: State-of-the-arts and future directions/ S. Vatansever, A. Schlessinger, D.Wacker et al. // Med Res Rev. – 2021. – V 41, №3. – P. 1427–1473.

10. Kilik, M. Artificial intelligence system for automatic deciduous tooth detection and numbering in panoramic radiographs/ M. Kılıc, I.Bayrakdar, Ö. Çelik et al. // Dentomaxillofac Radiol. – 2021– V 50, №6. – doi: 10.1259/dmfr.20200172.

11. You, Y. Artificial intelligence in cancer target identification and drug discovery/ Y. You1 X. Lai, Y. Pan et al. // Signal Transduct Target Ther. – 2022. – V 156, №7. – doi: 10.1038/s41392-022-00994-0.

12. Thomasian, N. Advancing health equity with artificial intelligence / N. Thomasian, C. Eickhoff, E. Adashi // J Public Health Policy. – 2021. –V 42, № 4. – P 602–611.

13. Amann, J. Explainability for artificial intelligence in healthcare: a multidisciplinary perspective / J. Amann, A. Blasimme, E. Vayena et al. // BMC Med Inform Decis Mak. – 2020. – V 20. – P 310.

14. Bagabir, S. Covid-19 and Artificial Intelligence: Genome sequencing, drug development and vaccine discovery / S. Bagabir, N. Ibrahim, H. Bagabir et al. // J Infect Public Health. – 2022. – V 15, №2. – P. 289–296.

15. Shi, H. Application of artificial intelligence and machine learning for COVID-19 drug discovery and vaccine design / H. Shi, J. Berkenpas, F. Dao et al. // Brief Bioinform. – 2021. – V18, №8. – doi: 10.1093/bib/bbab320.

16. Malik, Y. How artificial intelligence may help the Covid-19 pandemic: Pitfalls and lessons for the future / Y. Malik, S. Sircar, S. Bhat, et al. // Rev Med Virol. – 2021. – V31, №5. – doi: 10.1002/rmv.2205.

17. Sheikh, A. Health information technology and digital innovation for national learning health and care systems / A. Sheikh, M. Anderson, S. Albalaet et al. // HEALTH POLICY. – 2021. – V 3, №6. – P 383–396.

ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN THE ECOSYSTEM OF MODERN PERINATAL MEDICAL TECHNOLOGIES

Kramko D.A., Nikitchanka D.Y., Devyaltovskaya M.G.

State institution «Republican Scientific and Practical Centre «Mother and Child», Minsk, Republic of Belarus

The article reflects the role of artificial intelligence in medicine. A brief history of the use of artificial intelligence for medical purposes is presented, the issues of improving the efficiency of the healthcare system through the widespread introduction of artificial intelligence technologies are considered.

Keywords: artificial intelligence, neural networks, prevention, diagnostics, technologies.

Поступила 13.10.2023

УДК 616.15+616-053.2

ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФЕРРОКИНЕТИКИ У ДОНОШЕННЫХ И НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ В РАННЕМ НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Крастелёва И.М.[1], Климкович Н.Н.[2], Козарезова А.М.[2], Берестень С.А.[1], Симченко А.В.[1], Печкурова О.Н. [1], Мезян С.М.[1]

[1] Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», [2] Государственное учреждение образование «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. В раннем неонатальном периоде у недоношенных новорожденных по сравнению с доношенными отмечалось значимое снижение показателей эритропоэтина (18,85 пг/мл против 115,0 пг/мл), трансферрина (112,60 мг/дл против 213,15 мг/дл) и лактоферрина (84,0 мг/л против 199,25 мг/л). Сывороточный ферритин значимо выше был в группе недоношенных детей (124,50 нг/мл против 40,60 нг/мл), растворимые рецепторы трансферрина значимо не отличались в обследованных группах.

Ключевые слова: доношенные и недоношенные новорожденные, феррокинетика.

Введение. Анемия – гематологический синдром, характеризующийся снижением содержания эритроцитов и/или гемоглобина в единице объема крови. У новорожденных первой-второй недели жизни ее диагностируют при уровне гемоглобина ниже 150 г/л (в капиллярной крови), количество эритроцитов меньше $4{,}5*10^{12}$/л и гематокрите менее 40 %. Ориентация на данные параметры справедлива только при отсутствии острой кровопотери. На 3–4 недели жизни нижней границей

нормы принято считать уровень гемоглобина 120 г/л и количество эритроцитов $4{,}0*10^{12}$/л. Но при тяжелых состояниях новорожденных, сопровождающихся анемией и полицитемией, нарушением микроциркуляции, могут быть существенные ошибки при исследовании капиллярной крови [1].

Существует много причин развития анемии у новорожденных. Общность механизмов развития ее при различной этиологии позволяет выделить несколько патогенетических путей развития анемии: связанных с острой или хронической кровопотерей (постгеморрагические); обусловленных повышенным разрушением эритроцитов (гемолитические); развивающихся вследствие недостаточности эритропоэза (дефицитные, гипо- и апластические, ранняя анемия недоношенных).

Необходимость в оценке параметров феррокинетики подтверждается тем, что косвенные клинические маркеры анемии, такие как дыхательные нарушения, тахикардия, плохая прибавка массы тела, вялость, плохое сосание, могут быть связаны с другими, сопутствующими анемии, состояниями новорожденного. В определенных симптомо-синдромальных сочетаниях могут являться проявлениями гиповолемического состояния [2, 3]. Важно своевременно оценить признаки декомпенсации при анемии, особенно при развитии состояния, обусловленного острой кровопотерей. Смешанные по патогенезу анемии нередко наблюдаются при внутриутробных и приобретенных генерализованных инфекциях.

Анемия у доношенных новорожденных на фоне внутриутробной инфекции (при токсоплазмозе, цитомегаловирусе, парвовирусной инфекции и др.), включая неонатальный сепсис, отмечается в среднем в 75 % случаев. Патогенез анемии, связанный с развитием внутриутробного инфицирования плода при доношенной беременности, является многофакторным и включает повышенный гемолиз, кровотечения, снижение трофики, подавление пролиферации эритроидных предшественников, угнетение выработки эритропоэтина воспалительными цитокинами, сниженную доступность железа для эритроидных клеток, несмотря на повышенные запасы железа в ретикулоэндотелиальной системе.

Получение данных анализа феррокинетики (эритропоэтин, трансферрин, растворимые рецепторы трансферрина, сывороточный ферритин, лактоферрин) объясняется необходимостью учета уровня общей оксидантной активности плазмы крови при назначении новорожденным терапии с использованием ферропрепаратов.

Одной из важных функций эритропоэтина является предотвращение апоптоза клеток-предшественников эритроцитов на последних стадиях развития, за счет угнетения их фагоцитоза макрофагами. Уровень эндогенного эритропоэтина в плазме соответствует активности эритропоэза в костном мозге [4]. Растворимые рецепторы трансферина представляют информацию о дефиците железа на клеточном уровне [5]. Ферритин сыворотки крови предоставляет информацию о запасах железа в организме и служит основным накопителем железа в организме [6]. Трансферрин является гликопротеином плазмы крови, относится к острофазовым белкам. Это главный переносчик железа к клеткам, регулирующий транспорт железа от места его всасывания до основных мест функционирования или мест депонирования (костный мозг, печень, селезенка), препятствуя накоплению токсичных ионов железа в крови [7]. При снижении уровня железа содержание трансферрина увеличивается.

В последние годы появилась возможность определения растворимых трансферриновых рецепторов (sTfR). Большинство растворимых трансферриновых рецепторов находится на эритроидных клетках-предшественниках, их уровень

в сыворотке отражает клеточную (прежде всего эритроидную) потребность в железе или запас эритроидных клеток-предшественников (эритропоэтический показатель). Снижение растворимых трансферриновых рецепторов указывает на дефицит эритропоэтина. Большинство sTfR находятся в костном мозге, их уровни зависят от общего количества рецепторов в тканях [8].

Цель исследования: оценить показатели феррокинетики у доношенных и недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде.

Материалы и методы исследования. Для оценки показателей феррокинетики (трансферрин, сывороточный ферритин, лактоферрин, эритропоэтин, растворимые рецепторы трансферрина) проведено обследование 30 здоровых доношенных новорожденных, родившихся в сроке 39,6 (38,6–40,5) недель гестации и 33 недоношенных младенцев со сроком гестации 33,5 (29,0–35,5) недель. Все обследованные новорожденные родились в Республиканском научно-практическом центре «Мать и дитя».

Определение показателей сывороточного ферритина, трансферрина в сыворотки крови проводили с помощью высокочувствительного автоматического клинического анализатора Dialab Autolyzer (Австрия) с использованием коммерческих диагностических наборов DIALAB (Австрия); содержание лактоферрина и растворимого рецептора трансферрина (sRtf) – с помощью иммуноферментных наборов «Bioassay Technology Laboratory» (Китай); концентрацию эритропоэтина в сыворотке крови – с помощью иммуноферментных наборов Вектор БЕСТ, РФ.

Результаты обработаны с использованием программного обеспечения Windows-XP, Excel. Проверку нормальности распределения данных проводили с использованием критерия Колмогорова. Различия между параметрами считали статистически достоверным при $p<0,05$. При распределении, отличающемся от нормального, данные представляли в виде Me (25 и 75 перцентиль), что характеризует среднее развитие признака в группе.

Результаты исследования и обсуждение. Доношенные новорожденные родились с массой тела 3395,0 (3202,5–3930,0) г. Мальчиков было 12/40, %, девочек – 18/60,0 %. От первой беременности родилось 9/30,0 % младенцев, от второй – 11/36,7 %, от третьей и более – 10/33,3 % младенцев. Среди осложнений беременности регистрировались отягощенный акушерский анамнез у каждой третьей (11/36,7 %) женщины, хроническая фетоплацентарная недостаточность – в каждом четвертом (8/26,7 %) случае, анемия – в каждом пятом (6/20,0 %) случае.

От первых родов было 11/36,7 % детей, от вторых – 12/40,0 % и третьих и более – 7/23,3 % новорожденных. Через естественные родовые пути родилось большинство (18/60 %) детей, при абдоминальном родоразрешении – 12/40,0 % младенцев (при экстренном родоразрешении 3/10,0 % новорожденных и плановом – 9/30,0 % детей).

Состояние всех обследованных детей при рождении оценивалось как удовлетворительное. Оценка по шкале Апгар на первой и пятой минуте жизни составила 8 баллов соответственно. Период ранней адаптации протекал без особенностей. Первоначальную массу тела восстановили 3/10,0 % младенцев на 5 (5,0–6,0) сутки. Все дети выписаны домой с массой тела 3357,5 (3096,2–3785,0) г в удовлетворительном состоянии на 6,0 (5,0–6,7) сутки жизни.

Недоношенные новорожденные родились с массой тела 1840,0 (1100,0–2140,0) г. От первой беременности родилось 11/33,3 % младенцев, от второй – 10/30,3 %, от третьей и более – 12/36,4 % младенцев. Среди осложнений беременности угроза

прерывания отмечалась у большинства (23/69,7 %) женщин, отягощенный акушерский анамнез у каждой третьей (12/36,4 %) женщины, анемия – в каждом четвертом случае (8/24,2 %).

От первых родов родился каждый второй ребенок (51,6 %), от вторых и третьих и более – по 8/24,2 % новорожденных соответственно. При абдоминальном родоразрешении родилось большинство (32/97,0 %) младенцев (при экстренном родоразрешении 21/63,6 % ребенок и плановом – 11/33,3 % детей), через естественные родовые пути – один новорожденный. Состояние большинства (28/84,8 %) обследованных детей при рождении оценивалось как тяжелое, средней тяжести – у 5/15,2 % детей.

Основным заболеванием у 14/42,4 % младенцев были инфекции, специфичные для перинатального периода, пневмония новорожденного и врожденная пневмония регистрировались у 9/27,3 % детей. Среди осложнений преобладала (81,8 %) дыхательная недостаточность детей. Среди сопутствующей патологии у большинства младенцев регистрировалась перинатальная энцефалопатия новорожденного (24/72,7 %), у каждого второго (51,5 %) младенца отмечалась неонатальная желтуха.

Выписаны домой 23/69,7 % ребенка с массой тела 2595,0 (2285,0–2885,0) г в удовлетворительном состоянии на 31,0 (23,0–50,0) сутки жизни.

Забор крови на определение показателей феррокинетики проводился у новорожденных на первые сутки жизни. У недоношенных новорожденных показатель эритропоэтина составил 18,85 (10,58–39,38) пг/мл и был значимо ниже (P<0,001) по сравнению с доношенными новорожденными (115,00 (49,43–122,25 пг/мл). В группе недоношенных детей по сравнению с доношенными регистрировалось значимое снижение трансферрина (112,60 86,25–154,75) мг/дл против 213,15 (157,10–252,63 мг/дл, P<0,001)), лактоферрина (84,00 (86,25–154,75) мг/л против 199,25 (154,05–255,50) мг/л, P<0,001)). Сывороточный ферритин значимо выше был в группе недоношенных детей (124,50 (85,23–198,55) нг/мл против 40,60 (27,45–53,60) нг/мл, P<0,05)).

Значения показателей феррокинетики у доношенных и недоношенных новорожденных представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Значения показателей феррокинетики у доношенных и недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде, Q (25–75)

Показатели	Доношенные новорожденные (n=30)	Недоношенные новорожденные (n=33)	P
Эритропоэтин, пг/мл	115,00 (49,43–122,25)	18,85 (10,58–39,38)	P<0,001
Сывороточный ферритин, нг/мл	40,60 (27,45–53,60)	124,50 (85,23–198,55)	P<0,05
Трансферрин, мг/дл	213,15 (157,10–252,63)	112,60 86,25–154,75)	P<0,001
Лактоферрин, мг/л	199,25 (154,05–255,50)	84,00 (86,25–154,75)	P<0,001
Растворимые рецепторы трансферрина, мг/л	1,65 (1,40–1,93)	1,05 (0,60–1,78)	–

Не было выявлено достоверных различий показателя растворимых рецепторов трансферрина среди доношенных и недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде (1,65 (1,40–1,93) мг/л против 1,05 (0,60–1,78) мг/л).

Заключение. В раннем неонатальном периоде показатели эритропоэтина, трансферрина и лактоферрина значимо ниже (P<0,001) регистрировались у недоношенных новорожденных по сравнению с доношенными младенцами. Сывороточный ферритин значимо выше (P<0,05) был в группе недоношенных детей, растворимые рецепторы трансферрина значимо не отличались в обследованных группах новорожденных.

Литература

1. Krawiec, P. Biomarkers and hematological in dicesin the diagnosis of iron deficiency in children with in flammatory bowel disease / P. Krawiec, E. Pac-Kożuchowska // Nutriets. – 2020. – Vol. 12. – № 5. – P. 1358.
2. Барановская, И.Б. Особенности гемопоэза у новорожденных с признаками морфофункциональной незрелости / И.Б. Барановская, О.Ф. Самохина, Н.В. Бойко, И.П. Сысоева // Медицинский алфавит. Серия «Современная лаборатория». – 2019. – Т. 3, 22(397). – С. 15–21.
3. Miskowiak, K.W. Erythropoietin as possible treatment of brain diseases / K.W. Miskowiak. – Ugeskrift for laegerю. – 2020. – Vol. 182. – P. 44.
4. Bieber, E. Erythropoietin, the biology of erythropoiesis and epoetinalfa: an overview / E. Bieber // Journal of Reproductive Medicine for the Obstetrician and Gynecologist. – 2001. – Vol. 46, Suppl. 5. – P. 521–530.
5. Лукина, Е.А. Метаболизм железа в норме и при патологии / Е.А. Лукина, А.В. Деженкова // Клиническая онкогематология. – 2015. – Т. 8, № 4. – С. 355–361.
6. Study of maternal influences on fetal iron status at term using cord blood transferrin receptors / D.G. Sweet, T.R.J. Tubman, T.R.J. Lappin, H.L. Halliday // Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition. – 2001. – Vol. 84. – P.40–43.
7. Виноградова, М.А. Железодефицитная анемия во время беременности / М.А. Виноградова, Т.А. Фёдорова // Медицинский совет. – 2015. – № 9. – С. 78–82.
8. Goodnough, L.T. Detection, evaluation, and management of iron-restricted erythropoiesis / L.T. Goodnough, E. Nemeth, T. Ganz // Blood. – 2010. – Vol. 116. – P. 4754–4761.

ASSESSMENT OF FERROKINETIC PARAMETERS IN PRETERM AND PREMATURE INFANTS IN THE EARLY NEONATAL PERIOD

Krastelyova I.M.[1], Klimkovich N.N.[2], Kozarezova A.M.[2], Berestsen S.A.[1], Simchenko A.V.[1], Pechkurova O.N.[1], Mezyan S.M.[1]

[1] State institution «Republican Scientific and Practical Centre «Mother and Child»,

[2] State Educational Institution «Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education», Minsk, Republic of Belarus

In the early neonatal period, a significant decrease in erythropoietin (18,85 pg/mL vs. 115,0 pg/mL), transferrin (112,60 mg/dL vs. 213,15 mg/dL), and lactoferrin (84,0 mg/L vs. 199,25 mg/L) was observed in premature infants compared to preterm infants. Serum ferritin was significantly higher in the group of preterm infants (124,50 ng/mL vs. 40,60 ng/mL), soluble transferrin receptors were not significantly different between the examined groups.

Keywords: premature and preterm newborns, ferrokinetics.

Поступила 12.09.2023

УДК 613.287.8:614.2(476)

КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН И КОРМЯЩИХ МАТЕРЕЙ СПЕЦИАЛИСТАМИ ОРГАНИЗАЦИЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ: СТРАТЕГИЯ ПОДДЕРЖКИ ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

Крастелева И.М., Симченко А.В.

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

Резюме. Грудное вскармливание является не имеющим аналогов способом обеспечения детей грудного возраста идеальной пищей для здорового роста и развития. Сохранение грудного вскармливания у детей является приоритетной задачей современной перинатологии. Разработана учебная программа «Основы консультирования по грудному вскармливанию» и начата реализация обучающего курса для специалистов организаций здравоохранения с целью профессионального совершенствование медицинских сотрудников по вопросам консультирования и организации грудного вскармливания в организациях здравоохранения.

Ключевые слова: грудное вскармливание, поддержка кормящих матерей, новорожденные, дети раннего возраста, грудное молоко, консультирование кормящих женщин, инициатива ВОЗ/ЮНИСЕФ «Больница, доброжелательная ребенку».

Введение. Глобальная стратегия по кормлению детей грудного и раннего возраста была разработана совместно ВОЗ и ЮНИСЕФ и введена в действие в 2002 г. для того, чтобы вновь привлечь внимание всего мира к тому влиянию, которое приемы кормления оказывают на статус питания, рост, развитие и здоровье, то есть на выживание детей грудного и раннего возраста. Глобальная стратегия основывается на предыдущих инициативах, таких как Международный свод правил сбыта заменителей грудного молока 1981 г., Инночентийская декларация 1990 г. и Инициатива «Больница, доброжелательная по отношению к ребенку» 1991 г. В основу этой стратегии были положены выводы и рекомендации консультативных совещаний экспертов, в ходе которых была сформулирована глобальная рекомендация – охранять, поощрять и поддерживать исключительно грудное вскармливание в течение шести месяцев и обеспечивать безопасную и надлежащую пищу для прикорма, сохраняя грудное вскармливание до двухлетнего возраста [1].

Однако кормление многих детей осуществляется не так, как рекомендуется. Многие матери, успешно начинающие грудное вскармливание, часто начинают вводить прикорм или прекращают грудное вскармливание уже через несколько недель после рождения ребенка. Кроме того, многие дети, даже те, кто нормально рос в течение первых шести месяцев жизни, не получают надлежащей пищи для прикорма. Это может приводить к нарушению питания, которое во многих странах становится все более серьезной проблемой. Нарушение питания наблюдается более чем у одной трети детей в возрасте до пяти лет – это проявляется в виде задержки роста или истощения, или дефицита витамина А, железа или других микронутриентов, а в целом нарушение питания является одной из причин более чем в половине из 10,6 миллионов случаев смерти, которые ежегодно происходят в развивающихся странах среди детей раннего возраста [1].

Чаще всего матери обращаются к медицинским работникам с вопросами по обеспечению достаточности грудного молока и профилактики осложнений со стороны груди, связанных с кормлением грудью – трещин сосков, нагрубания груди, лактостаза, мастита. Для того, чтобы ответить на эти вопросы, медицинским работникам нужно владеть знаниями о физиологии выработки грудного молока, а также о механизме его выделения.

Матери нуждаются в правильной и актуальной информации для принятия обоснованных решений о вскармливании детей грудного возраста, а также в постоянной квалифицированной поддержке после того, как начато грудное вскармливание. Квалифицированные консультации по грудному вскармливанию дают знания и уверенность в грудном вскармливании, улучшают технику грудного вскармливания и обеспечивают решение распространенных и более сложных проблем.

Квалифицированное консультирование по вопросам грудного вскармливания является одной из наиболее эффективных стратегий улучшения процесса грудного вскармливания: в рамках консультирования предоставляется информация, ответы на распространенные вопросы и помощь в преодолении трудностей [2]. Во всем мире общие ежегодные экономические потери из-за отказа от грудного вскармливания в соответствии с рекомендациями оцениваются в сумме от 257 до 341 млрд. долларов США [2].

Консультирование по вопросам грудного вскармливания, проводимое квалифицированным персоналом, способствует снижению риска отказа от грудного вскармливания в течение первого часа на 42 процента [3].

Консультирование по вопросам грудного вскармливания – это беседа, в течение которой человек, обладающий соответствующей подготовкой, выслушивает женщину и отвечает на ее запрос, связанный с грудным вскармливанием, с учетом ее личной ситуации и пожеланий, разделяет ее мысли и чувства – проявляет эмпатию.

Медицинские работники как консультанты могут помочь матерям сделать правильный выбор способа кормления и успешно кормить своих детей. Важно, чтобы эта помощь оказывалась в течение всего первого и второго года жизни ребенка. Матерям необходим квалифицированный совет в отношении кормления грудных детей в любое время – когда они здоровы и когда они больны. В прошлом выработка навыков консультирования и оказания поддержки редко входила в программы обучения врачей, медсестер, акушерок.

Результаты и обсуждение. В Республике Беларусь в 2023 году в рамках поддержки и развития инициативы ВОЗ/ЮНИСЕФ «Больница, доброжелательная ребенку» была разработана учебная программа и начал реализовываться цикл обучающих семинаров «Основы консультирования по грудному вскармливанию» для специалистов с медицинским образованием из организаций здравоохранения, оказывающих помощь матерям и детям. В обучающих курсах уже приняли участие 130 специалистов – врачи-акушеры-гинекологи, врачи-неонатологи, врачи-педиатры (участковые), медицинские сестры, акушерки. В обучении приняли участие главные врачи и их заместители, профильные областные специалисты главных управлений здравоохранения – разделяя и понимая необходимость поддержки инициативы административным ресурсом. Примечательным и важным в реализации курса является возможность получения сертификата об обучении государственного образца, что наделяет специалиста, прошедшего обучение полноценными компетенциями в области консультирования по вопросам грудного вскармливания.

В обучающей программе рассматриваются вопросы организации и поддержки грудного вскармливания в организациях здравоохранения, оказывающих помощь матери и ребенку; десять шагов на пути к успешному грудному вскармливанию; реализация Инициативы «Больница, доброжелательная к ребенку» как ключевой компонент качественного ухода за матерями и новорожденными; влияние родов на успех грудного вскармливания и длительность кормления грудью; информирование беременных и кормящих матерей о способах прикладывания к груди; сохранение лактации при временных трудностях кормления грудью.

Курсом предусмотрен практический раздел с целью освоения практических навыков и техник помощи женщине при установлении и поддержке лактации. Особый интерес у слушателей вызвали практические занятия, посвященные навыкам консультирования (активное слушание), укреплению доверия и предоставлению поддержки кормящим матерям; подготовки женщин для раннего кормления грудью в родильном зале; обучению методам правильного прикладывания к груди, расположение ребенка у груди; кормления ребенка альтернативными способами; организация грудного вскармливания недоношенных и маловесных детей. В освоение практических навыков также были включены навыки правильного ухода за молочными железами; обучение массажу грудных желёз; подготовка груди к кормлению (коррекция плоских и втянутых сосков).

В рамках прохождения этого цикла обучающимся представляется самая современная достоверная информация, основанная на доказательной базе, по вопросам грудного вскармливания, с возможностью выполнить целый ряд упражнений и участвовать в практических занятиях, направленных на выработку у будущего специалиста навыков консультирования. Предоставленное обучение позволит специалисту развивать уверенность, обеспечивать оказывать квалифицированную практическую помощь женщине в дородовой, родовой и послеродовой период вплоть до достижения ребенком двухлетнего возраста.

Специалистами в области акушерства разработан блок вопросов, касающихся проблем, связанных с лактацией: обсуждаются критерии достаточности лактации, гипогалактия, лактационный криз и способы ее купирования, причины снижения лактации, принципы сцеживания грудного молока. Отдельное внимание уделяется вопросам ухода за грудью; основным проблемам при грудном вскармливании, причинам их возникновения и путям устранения. Со слушателями обсуждались противопоказания для грудного вскармливания, заболевания груди, тактика оказания помощи при болезненности и трещинах сосков.

Отдельный блок вопросов был посвящен формированию и удержанию мотивации женщин в их желании кормить детей грудь. С этой позиции для широкого обсуждения были выделены вопросы, касающиеся формирования уверенности при кормлении грудью, подготовки к грудному вскармливанию до родов, дородовое консультирование и здоровье матери, меры по поддержке грудного вскармливания в послеродовой период, влияние практики родовспоможения. Широкой дискуссии были представлены вопросы, касающиеся медикаментозной терапии кормящих матерей, совместимости грудного вскармливания при различных заболеваниях кормящих женщин; грудное вскармливание и COVID-19.

Малоиспользуемой в нашей стране является практика релактации и индуцированной лактации, что потребовало разработки этих вопросов с позиции доказательного вопроса.

Новшеством в обучении является информационный блок, касающихся технологии создания индивидуального банка грудного молока, правила сбора, хранения, замораживания и размораживания грудного молока; перспективы создания банков донорского грудного молока.

Специалистами педиатрического профиля подготовлены обучающие материалы, касающиеся медицинские показаний для введения дополнительного питания и стратегии оптимального питания детей до года. Обсуждались вопросы, качающиеся глобальной стратегии по кормлению детей грудного и раннего возраста, преимущества грудного вскармливания и недостаткам искусственного вскармливания; желтуха грудного молока; показания к введению докорма; грудное вскармливание и кишечные колики; введение прикорма детям на грудном вскармливании.

Со специалистами административного ресурса проводились дискуссии, касающиеся организации поддержки грудного вскармливания в учреждениях. Востребованными были вопросы системы мероприятий, созданной в Республике Беларусь, помогающей матерям начать и длительно сохранять достаточную лактацию; питания беременных и кормящих матерей; физической активности кормящих женщин; психологической поддержки.

После прохождения данного курса слушатели смогут консультировать матерей и беременных женщин по вопросам мотивации и поддержки грудного вскармливания, а также оказывать им квалифицированную помощь в кормлении грудных детей и детей раннего возраста в соответствии с рекомендованной ВОЗ/ЮНИСЕФ практикой.

Согласно проведенному анкетированию, установлено следующее: в обучении приняли участие 17 медицинских сестер и 15 акушерок; 14 врачей-педиатров организаций здравоохранения амбулаторно-поликлинического звена; 36 врачей-неонатологов родильных домов и вторых этапов выхаживания новорожденных; 36 врачей акушеров-гинекологов родильных домов и женских консультаций; 4 преподавателя учреждений образования (ГУО БелМАПО, БГМУ, медицинских колледжей); 8 главных врачей и их заместителей, организаций здравоохранения, оказывающих помощь матерям и детям. По мнению специалистов, прошедших обучение, успешным в становлении, поддержании и пролонгировании лактации является: мотивация женщины (желание матери), раннее прикладывание младенца к груди (в первый час после рождения), поддержка медицинских работников и семьи.

Отмечена заинтересованность коллег в приобретении и освоении практических навыков правильного прикладывания младенца к груди, оказание помощи при застое молока, психологической поддержка и консультирование.

Заключение. Квалифицированное консультирование по вопросам грудного вскармливания является залогом улучшения показателей грудного вскармливания. Все больницы должны быть надлежащим образом оснащены для предоставления квалифицированных консультаций по вопросам грудного вскармливания в рамках доказательной медицинской помощи. Авторы надеются, что разработанный курс будет интересен и понравится специалистам организаций здравоохранения, оказывающих помощь матерям и детям, а благодаря приобретенным навыкам, работа с матерями и грудными детьми будет приносить им еще больше пользы, а специалисту – давать еще большее удовлетворение.

Литература

1. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data Infant and young child feeding counselling: an integrated course. – 251 с.

2. Квалифицированное консультирование по грудному вскармливанию: меморандум по информационно-агитационной работе. – Интернет ресурс: https://www.globalbreastfeedingcollective.org /media/576/file/

3. McFadden, A. Counselling interventions to enable women to initiate and continue breastfeeding: a systematic review and meta-analysis / A. McFadden, L. Siebelt, J.L. Marshall // Int. Breastfeed J. – 2019. – p.14–42.

COUNSELING PREGNANT WOMEN AND NURSING MOTHERS BY SPECIALISTS OF HEALTH ORGANIZATIONS: STRATEGY FOR SUPPORTING BREASTFEEDING IN THE REPUBLIC OF BELARUS

Krasteleva I.M., Simchenko A.V.

State institution «Republican Scientific and Practical Centre «Mother and Child», Minsk, Republic of Belarus

Breastfeeding is an unparalleled way to provide infants with the ideal nutrition for healthy growth and development. Preserving breastfeeding in children is a priority task of modern perinatology. A training program “Basics of Breastfeeding Counseling” has been developed and a training course has been launched for specialists from healthcare organizations with the aim of professional development of medical staff on counseling and organization of breastfeeding in healthcare organizations.

Keywords: breastfeeding, support for nursing mothers, newborns, young children, breast milk, counseling for breastfeeding women, WHO/UNICEF Baby-Friendly Hospital initiative.

Поступила 06.09 2023

УДК 616-073.75:336.532.2]-084-053.2

СОВРЕМЕННОЕ ЗНАЧЕНИЕ ВАКЦИНАЦИИ БЦЖ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ В ОЧАГАХ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

Лозовская М.Э. , Никифоренко Н.А., Яровая Ю.А., Васильева Е.Б. , Клочкова Л.В., Степанов Г.А.

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Резюме. С целью определения протективного действия БЦЖ проведено обследование 204 детей моложе 7 лет в очагах туберкулеза. Из них 117 (57,4 %) остались здоровы (1 группа), у 45 (22,0 %) туберкулез выявлен одновременно со взрослым (2А группа), у 42 детей (20,6 %) туберкулез развился в процессе

наблюдения (2Б группа). В 1 группе детей не привитых было 8 (6,8 %), во 2А группе – 13 (22,9 %), во 2Б группе – 6 (14,3 %) ($p<0,05$). Установлено, что у привитых детей риск туберкулеза снижался в 4 раза независимо от спектра лекарственной чувствительности микобактерий у источника. У детей, не привитых БЦЖ, туберкулез имел тяжелое течение в 63,2 % и бактериовыделение в 26,3 % по сравнению с 41,2 % и 1,5 % соответственно, ($p<0,05$) у вакцинированных детей. Сделан вывод о важной роли вакцинации БЦЖ для профилактики заболевания детей в очагах туберкулеза независимо от лекарственной чувствительности возбудителя.

Ключевые слова: дети, туберкулез, очаг туберкулезной инфекции, вакцинация БЦЖ.

Введение. В условиях продолжающегося распространения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) проблема профилактики инфекции становится еще более актуальной. Возникновение новых случаев заболевания у детей наиболее часто связано с заражением в семейных очагах туберкулезной инфекции [1, 2, 3]. Младший возраст ребенка в силу анатомо-физиологических особенностей является существенным фактором риска в развитии активного туберкулеза, в том числе с осложненным, генерализованным течением и летальным исходом [4, 5, 6]. Одним из основных методов профилактики туберкулеза у детей раннего и дошкольного возраста является вакцинация. Однако оценки эффективности БЦЖ не однозначны и находятся в пределах от 0 % до 80 % [7]. Кроме того, БЦЖ не способна предотвратить инфицирование МБТ и развитие латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) у детей [8]. Нет оснований полагать, что вакцина БЦЖ менее эффективна в предотвращении туберкулеза с МЛУ по сравнению с лекарственно-чувствительными формами. К факторам, оказывающим влияние на эффективность вакцинопрофилактики туберкулеза, относятся состояние макроорганизма (наличие сопутствующих заболеваний, возраст ребенка в момент вакцинации) и доза заражения: попадание в организм большого количества МБТ способно преодолеть поствакцинальный иммунитет [8, 9, 10], что и происходит при заболевании детей, проживающих в очагах туберкулеза. Значение вакцинации БЦЖ для последующей профилактики заболевания в бытовом очаге туберкулеза с различной лекарственной устойчивостью возбудителя по прошествии нескольких лет не определено.

Цель исследования: провести анализ выраженности поствакцинального противотуберкулезного иммунитета у детей до 7 лет и его вклад в комплексную профилактику заболевания при наличии бытового контакта с больным туберкулезом бактериовыделителем.

Материалы и методы. Материалом исследования послужили медицинские карты и данные собственного наблюдения 204 детей из бытового (семейного и квартирного) контакта с больным туберкулезом. Использованы следующие формы медицинской документации:

- медицинская карта пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях (форма № 025/у);
- медицинская карта стационарного больного (форма № 003/у);
- карта профилактических прививок (форма № 063/у);
- контрольная карта диспансерного наблюдения (форма № 030/у).

Все дети состояли под наблюдением в противотуберкулезных диспансерах (ПТД) г. Санкт-Петербурга и имели сведения о спектре лекарственной чувствительности МБТ у источника инфекции в очаге. Соотношение мальчиков и девочке в исследовании составило 50,5 %:49,5 % (103:101) соответственно. На начало диспансерного наблюдения все дети были младше 7 лет: возраст варьировал от 1 до 82 месяцев (до 6 лет и 10 месяцев).

Таким образом, критериями отбора детей в исследование были:

1. Возраст 0–6 лет включительно на момент выявления очага туберкулеза;
2. Наличие семейного или квартирного контакта с больным туберкулезом-бактериовыделителем;
3. Наличие сведений о спектре лекарственной чувствительности МБТ у источника инфекции в очаге.

Критериями исключения были:

1. Наличие у детей впервые выявленных посттуберкулезных изменений;
2. Отсутствие сведений о резистограмме МБТ источника инфекции;
3. Отказ родителей от диспансерного наблюдения ребенка по контакту.

Все дети (204 ребенка) были разделены на 2 группы: 1 группа – 117 чел. (57,4 %), здоровые дети, которые не заболели туберкулезом, несмотря на то, что проживали в очагах туберкулезной инфекции; 2 группа – 87 чел. (42,6 %), дети, заболевшие туберкулезом в очагах туберкулезной инфекции. Дополнительно 2 группа детей была разделена на две подгруппы: 2А – 45 детей (22,0 %), у которых туберкулез был выявлен при первом обследовании по контакту, 2Б – 42 ребенка (20,6 %), у которых туберкулез выявлен в процессе динамического наблюдения за очагом.

Здоровые дети (117 или 57,3 %) состояли на учете в противотуберкулезных диспансерах по IV и VI группам наблюдения – в соответствии с нормативными документами не менее чем 1 год после разобщения контакта с больным. Заболевшие туберкулезом участники исследования проходили обследование и лечение в детских туберкулезных стационарах города.

Кроме сбора жалоб, анамнеза, объективного осмотра, детям выполняли иммунодиагностику, лабораторное и рентгенологическое обследования. Иммунодиагностика включала постановку пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л (ПМ) и пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР, Диаскинтест). Рентгенологическое обследование включало в себя обзорную рентгенографию и многосрезовую компьютерную томографию (КТ) грудной клетки.

Статистический анализ данных проведен в программах Statistica и Microsoft Excel 2019. Количественные показатели были проверены на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка. Сравнение количественных параметров при их распределении, не удовлетворяющем критериям нормальности, было проведено с помощью методов классической непараметрической статистики – Т-критерия Вилкоксона и U-критерия Манна-Уитни. Сопоставление частотных характеристик качественных показателей проводилось с помощью непараметрических методов: критерия $\chi 2$ Пирсона, критерия $\chi 2$ Пирсона с поправкой Йетса (для малых групп – от 5 до 10 случаев), точного критерия Фишера (для малых групп – менее 5 случаев). Критическим уровнем значимости различий определен уровень в 5 % ($p=0,05$). Анализ факторов риска был проведен с помощью отношения шансов (ОШ) групп сравнения. Для ОШ был рассчитан 95 % доверительный интервал.

Результаты и обсуждение. Большинство детей были привиты против туберкулеза – 86,8 % (177/204). В том числе 168 детей (94,9 %) получили вакцину БЦЖ-М и 9 детей (5,1 %) – вакцину БЦЖ-1. Это обусловлено тем, что в Санкт-Петербурге с 2010 года в связи с благоприятной эпидемиологической ситуацией для первичной иммунизации детей против туберкулеза используется вакцина БЦЖ-М. Поскольку равная эффективность двух биологических препаратов была неоднократно подтверждена [8], дальнейшая оценка противотуберкулезной вакцинации проведена безотносительно вида вакцины БЦЖ. Случаев ревакцинации БЦЖ в исследовании не было. Размер поствакцинальных рубцов варьировал от 2 мм до 8 мм (Me=4 [3÷4] мм), а у 39,6 % (70) детей на коже не определялся след от проведенной вакцинации. Остались без противотуберкулезной вакцинации 13,2 % детей (27/204). Наиболее часто причиной медицинского отвода от вакцинации был перинатальный контакт по ВИЧ-инфекции – 59,3 % (16/27). Медицинские отводы от вакцинации по другим причинам встречались в единичных случаях: 1 – подтвержденная ВИЧ-инфекция, 1 – недоношенность (32 недели), 1 – нейромиопатия. В остальных 29,6 % (8/27) случаев имели место отказы родителей от проведения профилактических прививок детям.

Среди детей 2-й гр. (заболевших туберкулезом) 21,8 % (19) не были привиты БЦЖ (таблица 1).

Таблица 1 – Сведения о предшествующей вакцинации БЦЖ у детей, проживающих в очагах туберкулеза

Вакцинация БЦЖ	Здоровые дети n=117	Заболевшие туберкулезом дети n=87	Туберкулез выявлен при первом обследовании n=45	Туберкулез выявлен при наблюдении n=42	p-значение
Группы наблюдения	*1*	*2*	*2А*	*2Б*	
Не проведена	8 (6,8 %)	19 (21,8 %)	13 (28,9 %)	6 (14,3 %)	p_{1-2}=0,0035 p_{3-4}=0,1652
Проведена	109 (93,2 %)	68 (78,2 %)	32 (71,1 %)	36 (85,7 %)	
Проведена при рождении и в 1 мес. жизни	84 (77,1 %)	65 (95,6 %)	31 (96,9 %)	34 (94,4 %)	p_{1-2}=0,0005 p_{3-4}=0,5447
Проведена позже 1-го мес. жизни	25 (22,9 %)	3 (4,4 %)	1 (3,1 %)	2 (5,6 %)	

В 1-й гр. (здоровые дети) не привитых было значительно меньше – 6,8 % (8). Риск заболевания возрастал в 4 раза при отсутствии БЦЖ у детей, находившихся в контакте с больными-бактериовыделителями (ОШ=3,807; 95 % ДИ 1,579; 9,177). Однако эффект вакцинации различался у заболевших детей, выявленных при динамическом наблюдении (2Б группа), и у детей, которым диагноз туберкулеза был установлен одновременно со взрослым (2А группа). Непривитых и выявленных при первом обследовании детей было 28,9 % (13), непривитых и выявленных при наблюдении – 14,3 % (6). Таким образом, дети без специфической вакцинопрофилактики чаще заболевали туберкулезом практически одновременно со взрослым в очаге (p=0,1652), что ограничивало у них возможности применения других методов профилактики (санитарная профилактика, превентивное лечение).

Большая часть детей была вакцинирована БЦЖ при рождении (или до 1 месяца жизни). Однако 31 ребенок был вакцинирован в более поздние сроки: от 1 до 25 месяцев жизни, Me=6 (3,0÷11,8) мес. В группе заболевших туберкулезом 4,4 % (3) детей были привиты после 1 месяца, а в группе здоровых – 22,9 % (25). Эти различия статистически значимы и демонстрируют высокую эффективность вакцины БЦЖ при ее проведении в более старшем возрасте. Риск развития заболевания у детей при отложенной вакцинации снижался в 6 раз (ОШ=6,448; 95 % ДИ 1,865; 22,296). Данное заключение свидетельствует о важности вакцинации БЦЖ детей, не иммунизированных при рождении в более поздние сроки, после снятия противопоказаний. Например, у детей, имевших при рождении медицинский отвод от прививок в связи с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции, положительный ВИЧ-статус родителей связан с повышенным риском развития туберкулеза у взрослых и, следовательно, у ребенка. Такие дети должны вакцинироваться против туберкулеза после получения данных обследования, подтверждающих их негативный статус в отношении ВИЧ-инфекции (6–18 месяцев)

Как представлено в таблице 2, вакцинация БЦЖ оказывала влияние на течение туберкулеза у заболевших детей (2 группа, 87 пациентов).

Таблица 2 – Особенности течения туберкулеза у вакцинированных и не вакцинированных БЦЖ детей из очагов инфекции

Особенности течения туберкулеза у детей	Вакцинированные БЦЖ дети (n=68)	Не вакцинированные БЦЖ дети (n=19)	p-значение
Туберкулез внутригрудных лимфоузлов	57 (83,8 %)	11 (57,9 %)	p=0,0543
Первичный туберкулезный комплекс	10 (14,7 %)	7 (36,8 %)	
Диссеминированные и генерализованные формы туберкулеза	1 (1,5 %)	1 (5,3 %)	p>0,05
Туберкулез выявлен в фазе инфильтрации	31 (45,6 %)	13 (68,4 %)	p=0,1335
Туберкулез выявлен в фазе неполной кальцинации	37 (54,4 %)	6 (31,6 %)	
Осложненный и распространенный туберкулез	28 (41,2 %)	12 (63,2 %)	p=0,0892
Выделена МБТ	1 (1,5 %)	5 (26,3 %)	p=0,0016

У привитых детей реже встречался первичный туберкулезный комплекс (ПТК) по сравнению с туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов (ТВГЛУ), а также распространенные и осложненные формы туберкулеза (легочные и внелегочные очаги отсевов, двустороннее поражение внутригрудных лимфоузлов, бронхолегочное поражение, плевриты). У не вакцинированных БЦЖ детей туберкулез чаще выявлялся в фазе инфильтрации, чем в фазе неполной кальцинации. Хотя статистически значимость различий для некоторых из приведенных особенностей течения заболевания была недостаточной, в целом видно, что вакцинация БЦЖ способствовала развитию более благоприятных форм туберкулеза со склонностью к ограничению процесса.

Из всех заболевших туберкулезом детей у 6 (6,9 %) диагноз был подтвержден лабораторно, в том числе у 2 детей – только методом ПЦР-диагностики, у 4 – методом посева на питательные среды. В 5/6 случаев (83,3 %) дети не были привиты БЦЖ

(p=0,0016). Обнаружение культуры или ДНК МБТ в биологическом материале у больных туберкулезом детей встречается редко и свидетельствует о более тяжелом течении. Таким образом, вакцинация БЦЖ способствовала уменьшению тяжести процесса и снижению эпидемической опасности туберкулеза у детей (ОШ=23,929, 95 % ДИ 2,59; 22,97). Оценка частоты наличия латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) на основании положительной кожной пробы с АТР у здоровых детей (1 группа) показала следующее. Частота ЛТИ у здоровых детей, не привитых БЦЖ, составляла 3,7 % (1/27), а у привитых БЦЖ – 22,9 % (25/109). Таким образом, хотя вакцина не защищает от инфицирования и развития ЛТИ, можно говорить о ее способности препятствовать переходу из латентной туберкулезной инфекции в манифестный туберкулез (p=0,0149; ОШ=0,129; 95 % ДИ 0,017; 1,000).

В группах детей из очагов с различным спектром лекарственной чувствительности МБТ статистически значимых различий в пропорции вакцинированных и не вакцинированных БЦЖ не было обнаружено (таблица 3).

Таблица 3 – Анамнестические сведения о вакцинации БЦЖ детей в очагах с различным спектром лекарственной чувствительности МБТ

Группы	ЛЧ* МБТ	Н-ЛУ* МБТ	МЛУ* МБТ	p-значение
1 гр. Здоровые дети	38	8	71	–
Вакцинированные БЦЖ	92,1 % (35)	100,0 % (8)	93,0 % (66)	p>0,05
Не вакцинированные БЦЖ	7,9 % (3)	0	7,0 % (5)	
2 гр. Заболевшие туберкулезом	46	12	29	–
Вакцинированные БЦЖ	82,6 % (38)	76,7 % (8)	85,9 % (22)	p_{1-3}=0,6782 P_{1-2}=0,2034 P_{2-3}=0,4049
Не вакцинированные БЦЖ	17,4 % (8)	33,3 % (4)	24,1 % (7)	

(*) – ЛЧ – лекарственно чувствительные; Н-ЛУ – лекарственно устойчивые к изониазиду; МЛУ – множественно лекарственно устойчивые

Однако обращает на себя внимание несколько большая доля непривитых детей, заболевших туберкулезом в очагах с устойчивостью МБТ к изониазиду (Н-ЛУ) и МЛУ, по сравнению с детьми в очагах с лекарственной чувствительностью (ЛЧ) МБТ.

По динамике пробы Манту с 2 ТЕ у детей была оценена выраженность поствакцинальной аллергии и ее связь с протективным действием вакцинации. Сведения о предшествующей иммунодиагностике имелись у 109 (75,7 %) вакцинированных БЦЖ детей, взятых под наблюдение фтизиатра после 12 месяцев жизни (144). До момента выявления очага туберкулеза у 57,8 % (63/109) вакцинированных БЦЖ детей реакции на ПМ оставались положительными. Однако у 42,2 % (46/109) вакцинированных детей раннего и дошкольного возраста отсутствовала реакция на ПМ (отрицательный результат пробы). Как представлено на рисунке № 1, различия в частоте развития поствакцинальной аллергии (ПВА) между вакцинированными при рождении и вакцинированными позже детьми отсутствовали (p>0,05). При обнаружении очага туберкулеза, заболевание было выявлено у 41,3 % (26/63) детей с ПВА и у 17,4 % (8/46) без ПВА по данным иммунодиагностики за предыдущие годы. Отсутствие ПВА у привитых БЦЖ не было ассоциировано с увеличением риска развития туберкулеза, наоборот – в 3 раза чаще встречалось в анамнезе у здоровых детей (ОШ=3,338, 95 % ДИ 1,340; 8,314; p=0,0144).

Рисунок 1 – Наличие поствакцинальной аллергии (ПВА) у детей до контакта с больным туберкулезом

В качестве клинических примеров приводим случаи заболевания туберкулезом двух детей раннего возраста (привитого и не привитого БЦЖ) из одной семьи. В этом очаге семейного туберкулеза заболели оба родителя (отец и мать), причем двойной туберкулезный контакт имел место на фоне крайне неблагополучных условий жизни.

Клинический пример №1. Девочка Л., 3 года, привита БЦЖ в роддоме (рубца нет). Была направлена на обследование к фтизиатру в связи с двойным семейным контактом: у матери и отца одновременно был выявлен туберкулез легких с бактериовыделением и сохраненной лекарственной чувствительностью МБТ. До выявления очага туберкулеза девочке была поставлена однократно ПМ в 1 год – результат сомнительный (папула 3 мм). При обследовании по контакту выявлены гиперергическая реакция на туберкулин по ПМ (папула 18 мм) и выраженная реакция на АТР (папула 14 мм). На КТ грудной клетки были обнаружены единичные мелкие кальцинаты в бронхопульмональной группе лимфоузлов справа, единичный очаг в С3 левого легкого средней величины (рисунок 2).

Рисунок 2 – Компьютерная томография грудной клетки девочки Л., 3х лет

Установлен диагноз: Туберкулез внутригрудных лимфоузлов бифуркационной, трахеобронхиальной, бронхопульмональной групп слева в фазе неполной кальцинации МБТ (–). Девочка получила основной курс лечения по III режиму в стационаре в течение 6 месяцев с положительной клинико-рентгенологической динамикой. При контрольной КТ грудной клетки отмечалось рассасывание очага в С3 слева, формирование кальцината в бронхопульмональной группе лимфатических узлов справа. По окончании лечения чувствительность к туберкулину по ПМ значительно снизилась (папула 7 мм), чувствительность к АТР осталась без изменений (папула 13 мм). В дальнейшем девочка наблюдалась в противотуберкулезном диспансере по месту жительства и была снята с наблюдения в установленные сроки.

Клинический пример №2. Мальчик Л., 2 года – брат девочки Л. 2014. Не был привит БЦЖ в роддоме в связи с недоношенностью (32 недели), затем в поликлинике не наблюдался, прививка не проведена. Был направлен на обследование к фтизиатру в возрасте 2 лет в связи с двойным семейным тубконтактом. Кожные пробы ребенку были впервые поставлены в противотуберкулезном диспансере: реакция на ПМ и АТР положительная (папула 12 и 8 мм соответственно). На КТ органов грудной клетки (рисунок 3): увеличение и частичная кальцинация внутригрудных лимфоузлов бронхопульмональной, трахеобронхиальной справа, бифуркационной групп, участок инфильтрации в аксиллярном субсегменте правого легкого с включением солей кальция, единичные частичной кальцинированные очаги в С 2, 6, 9 правого легкого субплеврально.

Рисунок 3 – Компьютерная томография грудной клетки мальчика Л., 2х лет

Установлен диагноз: Первичный туберкулезный комплекс верхней доли правого легкого в фазе неполной кальцинации, осложненный очагами отсева в С 2, 6, 9 правого легкого, ПЦР ДНК МБТ (+) с сохраненной чувствительностью к препаратам. Мальчик получил основной курс лечения по I режиму в течение 12 месяцев с положительной рентгенологической динамикой в виде медленного частичного рассасывания участка инфильтрации и его уплотнением. Однако в результате повторных обследований ребенка динамика изменений в легких продолжалась после окончания лечения: нарастали отложения солей кальция во внутригрудных лимфоузлах и легочной ткани, продолжалось рассасывание инфильтрации, в аксиллярных субсегментах правого

легкого сформировалась и постепенно уменьшалась в размерах туберкулома в зоне первичного аффекта. У ребенка сохранялась умеренно выраженная положительная реакция на кожные иммунологические тесты. В дальнейшем первичный туберкулез приобрел хроническое течение.

Такое различие в клинических формах туберкулеза при равных социально-эпидемиологических условиях детей из одной семьи объясняется прежде всего наличием или отсутствием вакцинации БЦЖ, а также, в меньшей степени, возрастом, в котором начался туберкулезный контакт и преморбидным фоном. Приведенные клинические примеры подтверждают эффективность противотуберкулезной вакцинации в предотвращении развития распространенных форм и хронического течения туберкулеза у детей из очагов инфекции.

Заключение. В результате анализа профилактического действия предшествующей вакцинации БЦЖ у детей в очагах туберкулеза было установлено, что у привитых контактных детей риск развития туберкулеза снижался в 4 раза и не зависел от спектра лекарственной чувствительности МБТ источника инфекции. У не вакцинированных БЦЖ детей туберкулез чаще был выявлен одновременно с заболеванием взрослого, что исключало у них возможности проведения превентивной терапии. У детей, не привитых БЦЖ, туберкулез чаще имел тяжелое течение – 63,2 % и бактериовыделение – 26,3 % по сравнению с 41,2 % и 1,5 % соответственно, ($p<0,05$) у вакцинированных пациентов. Проведение вакцинации БЦЖ после 1 месяца жизни было ассоциировано со снижением риска любых форм туберкулеза у детей в очагах. Это важный аргумент в пользу необходимости иммунизации против туберкулеза детей, имевших медицинские отводы в периоде новорожденности. Особое внимание при планировании первичной вакцинации БЦЖ в индивидуальном порядке следует уделять детям, имевшим перинатальный контакт по ВИЧ-инфекции.

Заключение. В современных условиях вакцинация БЦЖ сохраняет важную роль в профилактике заболевания детей младшего возраста в очагах туберкулеза независимо от спектра лекарственной устойчивости возбудителя.

Литература

1. Горбач, Л.А. Заболеваемость туберкулезом детей в очагах туберкулезной инфекции / Л.А. Горбач // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2019. – Т. 64(4). – С. 302.

2. Martinez, L. The risk of tuberculosis in children after close exposure: a systematic review and individual-participant meta-analysis / L. Martinez, O. Cords, C.R. Horsburgh, J.R. Andrews; Pediatric Contact Studies Consortium // Lancet. – 2020. – Vol. 395(10228). – С. 973–984.

3. Benjumea, B.D. Risk of infection and disease progression in children exposed to tuberculosis at home / B.D. Benjumea, D.M. Marín, J. Robledo, L.F. Barrera, D.C. Corral, B.E. Ferro, S.L. Villegas, M.L. Díaz, C.A. Rojas, L.F. García, M.P. Arbeláez // Colombia Colomb. Med. (Cali). – 2019. – Vol. 50(4). – С. 261–274.

4. Александрова, Е.Н. Туберкулез у детей раннего возраста, проживающих в очагах с лекарственно-устойчивым туберкулезом / Е.Н. Александрова, Т.И. Морозова // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 5. – С. 26–27.

5. Лозовская, М.Э. Клинические и эпидемиологические особенности туберкулеза у детей раннего возраста в Санкт-Петербурге / М.Э. Лозовская, Н.А. Никифоренко, Л.В. Клочкова [и др.] // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 5. – С. 5–12.

6. Luzzati, R. Children under 5 years are at risk for tuberculosis after occasional contact with highly contagious patients: outbreak from a smear-positive healthcare worker / R. Luzzati, G.B. Migliori, M. Zignol [et al.] // Eur. Respir. J. – 2017. – Vol. 50 : 1701414.

7. Пасечник, О.А. Эффективность и безопасность противотуберкулезной вакцинации / О.А. Пасечник, М.А. Плеханова, Е.А. Цыганкова, Т.А. Шахова // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2014. – №6 (79). – С. 83–89.

8. Леви, Д.Т. Вакцинопрофилактика туберкулеза / Д.Т. Леви, Н.В. Александрова // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2015. – № 2 (54). – С. 4–8.

9. Башмакова, Н.В. Вакцинация новорожденных в современных условиях: актуальность и безопасность / Н.В. Башмакова, А.М. Литвинова, О.А. Кузнецова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. – Т. 60. – № 1. – С. 93–98.

10. Мордык, А.В. Особенности течения туберкулеза у детей раннего возраста, вакцинированных БЦЖ и не имеющих противотуберкулезной прививки / А.В. Мордык, М.А. Плеханова, Е.А. Мерко, Е.А. Цыганкова, Л.П. Аксютина, С.Г. Борисенко // Сибирское медицинское обозрение. – 2012. – Т. 73 (1). – С. 76–79.

CURRENT IMPORTANCE OF BCG VACCINATION FOR THE PREVENTION OF THE DISEASE IN CHILDREN EXPOSED TO TUBERCULOSIS AT HOME

Lozovskaya M.E., Nikiforenko N.A., Yarovaya Yu.A., Vasilyeva E.B., Klochkova L.V., Stepanov G.A.

St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation

In order to determine the protective effect of BCG, 204 children under 7 years old exposed to tuberculosis at home were examined. Of these, 117 (57.4 %) remained healthy (group 1), 45 (22.0 %) had tuberculosis detected simultaneously with an adult (2A group), 42 children (20.6 %) developed tuberculosis during follow-up (2B group). In 1 group there were 8 (6.8 %) unvaccinated children, in 2A group – 13 (22.9 %), in 2B group – 6 (14.3 %) ($p < 0.05$). It was established that in vaccinated children, the risk of tuberculosis decreased by 4 times regardless of the spectrum of drug sensitivity of mycobacteria at the source. In BCG unvaccinated children TB had a severe course in 63.2 % and mycobacterium positive in 26.3 %, compared to 41.2 % and 1.5 %, respectively ($p < 0.05$) in vaccinated children. The conclusion is made about the important role of BCG vaccination for the prevention of children's disease in TB household contacts regardless of the drug sensitivity of the pathogen.

Keywords: children, tuberculosis, TB household contacts, BCG vaccination.

Поступила 07.10.2023

УДК 616.12-008.331.1-053.2-08

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ

Назарчук И.И., Почкайло А.С.

Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. В статье представлены данные о современных подходах к немедикаментозному и медикаментозному лечению артериальной гипертензии у детей. Изложены рекомендации по достижению целевых уровней артериального давления при лечении артериальной гипертензии, возможностям немедикаментозного лечения артериальной гипертензии, представлены медицинские показания и противопоказания к назначению у детей гипотензивных лекарственных препаратов: ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина II, блокаторов кальциевых каналов, β-адреноблокаторов и диуретиков. Рассматриваются особенности лечения артериальной гипертензии при хронической болезни почек, сахарном диабете и дислипидемии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, дети, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, блокаторы кальциевых каналов, β-адреноблокаторы, гипотензивное лечение.

Введение. Артериальная гипертензия (АГ) остается актуальной и противоречивой проблемой современной педиатрии. Растущая распространённость этого заболевания, особенно − среди детей подросткового возраста, определяет живой интерес к ней и масштаб проводимых в мире научных исследований, направленных на её решение. Десятки авторитетных руководств и клинических рекомендаций, подготовленных ведущими экспертами на основе стандартов доказательной медицины, не всегда согласуются друг с другом, что свидетельствует о сохраняющихся противоречиях и до сих пор неразгаданных тайнах проблемы АГ.

Данные о распространённости АГ у детей немногочисленны и отличаются в различных регионах. Эпидемиологические исследования, проведенные за рубежом, показали, что распространённость АГ у детей составляет 3,5 %. Данные по отслеживанию АД с детства до взрослого возраста демонстрируют, что более высокое артериальное давление (АД) в детском возрасте коррелирует с более высоким уровнем АД в подростковом возрасте. Подростки с повышенным АД прогрессируют до АГ со скоростью 7 % в год. Одной из основных причин роста распространённости АГ среди детского населения является увеличение числа детей с избыточной массой тела и ожирением. Частота АГ увеличивается с увеличением степени ожирения и окружности талии. Ожирение у детей с АГ сопровождается дополнительными кардиометаболическими факторами риска (например, дислипидемией и нарушением метаболизма глюкозы) и, как следствие, более ранним поражением органов-мишеней [1].

Повышенный индекс массы тела (ИМТ) в младенчестве связан с более высоким АД в будущем. Если у детей с нормальной массой тела распространённость АГ

составляет 1,4 %, то, при избыточной массе тела возрастает до 7–27 %, а при ожирении – до 25–47 %. Наблюдается четырехкратное увеличение риска развития АГ у лиц с тяжёлым ожирением (ИМТ>99-го перцентиля) и двукратное увеличение риска у лиц с ожирением (ИМТ 95–98-й перцентиль) по сравнению с детьми, имеющими нормальную массу тела [1].

В исследованиях установлено, что только 7,4 % молодых людей с сахарным диабетом 1 типа (СД1) и 31,9 % молодых людей с сахарным диабетом 2 типа (СД2) знают свой уровень АД. Даже узнав о диагнозе, только 57,1 % пациентов с СД1 и 40,6 % пациентов с СД2 достигли в последующем необходимого уровня АД [1].

Между АГ в детском возрасте и хронической болезнью почек (ХБП) существуют четко установленные патофизиологические связи. Определённые формы ХБП могут приводить к АГ, а нелеченая АГ может приводить к развитию ХБП у взрослых. Установлено, что до 20 % случаев АГ у детей может быть связано с наличием ХБП. У 50 % детей с ХБП развивается АГ. У детей с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на диализе или после трансплантации почки, 48–79 % наблюдается АГ, а у 20 % − неконтролируемая АГ. Исследование промежуточных маркеров сердечно-сосудистых заболеваний (массы миокарда левого желудочка, толщины интима медиа сонной артерии, скорости пульсовой волны) показали, что у молодых пациентов с АГ наблюдалось более раннее старение сосудов и, как следствие, более раннее развитие сердечно-сосудистых заболеваний. У подростков с множественными кардиометаболическими факторами риска была более высокой распространённость гипертрофии левого желудочка (43,2 % против 11,7 %), дилатации левого желудочка (63,1 % против 21,9 %), отмечалось снижение систолической и диастолической функции левого желудочка по сравнению с пациентами без множественных кардиометаболических факторов риска. Поэтому ранняя диагностика и своевременно начатое лечение АГ в детском возрасте приводят к уменьшению частоты осложнений (инсульт, инфаркт), увеличению продолжительности жизни и уменьшению смертности у взрослых пациентов [1, 2].

Цель работы: оценить современные подходы к лечению АГ у детей, медицинские показания к немедикаментозному и медикаментозному лечению, представить характеристику основных групп гипотензивных лекарственных препаратов, используемых для лечения АГ, а также особенности лечения АГ у детей с ХБП, СД и дислипидемией.

Материалы и методы. В соответствии с поставленной целью проанализированы рекомендации по лечению АГ, опубликованные ведущими международными профессиональными сообществами специалистов в сфере диагностики, лечения, медицинской профилактики АГ в педиатрической практике.

Результаты и обсуждение. Согласно консенсусному документу Совета ESC по гипертонии и Ассоциации европейской детской и врожденной кардиологии (2022 г.) считается, что при лечении АГ у детей целевой уровень АД при отсутствии поражения органов-мишеней должен соответствовать 95-му процентилю, а при наличии признаков поражения органов-мишеней уровень АД должен соответствовать 90-му процентилю [3, 4]. Целевой уровень АД на фоне гипотензивной терапии представлен в таблице 1.

Таблица 1 – Целевой уровень АД на фоне гипотензивной терапии у детей

Популяция	Уровень АД
При первичной АГ без повреждения органов-мишеней	Ниже 95-го процентиля
При первичной АГ с поражением органов-мишеней	Ниже 90-го процентиля
При вторичной АГ	Ниже 90-го процентиля
При АГ с ХБП без протеинурии уровень АД по результатам суточного мониторирования артериального давления (СМАД) <75-го процентиля	Ниже 75-го процентиля по критериям СМАД
При АГ с ХБП с протеинурией уровень АД по СМАД <50-го процентиля	Ниже 50-го процентиля по критериям СМАД

Примечание: у подростков в возрасте 16 лет и старше рекомендуется целевой уровень АД <130/85 мм. рт. ст, у пациентов с поражением органов-мишеней и/или ХБП целевой уровень АД <120/75 мм. рт. ст.

Лечение АГ у детей следует начинать с немедикаментозных мер, которые должны быть рекомендованы всем детям с АГ вне зависимости от необходимости проведения лекарственной терапии. Немедикаментозное лечение включает оптимизацию физической нагрузки, снижение избыточной массы тела, отказ от курения, употребления алкоголя и энергетических напитков, здоровое питание.

Нормализация питания является необходимым компонентом комплексного лечения АГ. В ряде исследований установлено, что уменьшение употребления сахара и легкоусвояемых углеводов, увеличение употребления овощей и фруктов (не менее 400 г в суточном рационе) и пищевых волокон способствует снижению АД. Ограничение соли до 2 г/сут ассоциируется со снижением АД, особенно − у лиц с избыточной массой тела и ожирением. Очень важно создание устойчивой мотивации для приверженности здоровой диете, особенно − у пациентов с избыточной массой тела, так как установлено, что уменьшение массы тела позволяет достоверно снизить показатели АД и способствует усилению медикаментозного эффекта у пациентов с АГ. Для достижения оптимального жирового состава рациона рекомендуется ограничение потребления насыщенных жиров с увеличением содержания растительных жиров не менее 30 % от общего содержания жиров в диете, а также с оптимальным соотношением омега-3 и омега-6 ненасыщенных жирных кислот (1:4) [1, 3, 4].

План здоровой диеты DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) был разработан для снижения АД у пациентов в ходе исследования, организованного Национальным институтом здоровья США (NIH). Согласно диете DASH, пациенту с повышенным АД или установленной АГ рекомендуют питание с высоким содержанием фруктов, овощей, нежирных молочных продуктов, цельного зерна, рыбы, птицы, орехов и нежирного красного мяса, ограниченное потребление сахара и сладостей. Установлено, что достаточное количество фруктов, овощей и бобовых в рационе связано с более низким АД, а недостаточное потребление фруктов в детстве было связано с увеличением cIMT (показатель жесткости центральной артерии) во взрослом возрасте. Ежедневное потребление ≥2 порций нежирных и несладких молочных продуктов и ≥3 порций фруктов и овощей было связано с более низким АД в детстве и снижением на 36 % риска высокого АД в молодом возрасте. Назначение диеты DASH приводило к снижению АД у подростков с избыточной массой тела,

метаболическим синдромом и СД2 [1, 3, 4]. Рекомендации по организации диеты DASH изложены в таблице 2.

Таблица 2 – Диетические рекомендации DASH

Продукты	Количество порций в сутки
Фрукты и овощи	4–5
Нежирные молочные продукты	≥2
Цельнозерновые продукты	6
Рыба, птица и нежирное красное мясо	≤2
Бобовые и орехи	1
Масла и жиры	2–3
Добавленный сахар и сладости (включая подслащенные напитки)	≤1
Диетический натрий	<2300 мг в сутки

Физическая активность имеет важное значение в лечении и профилактике АГ у детей. Увеличение физической активности приводит к снижению АД. Любой тип упражнений, будь то аэробная, силовая или комбинированная тренировка, оказывается полезным. Обзор 9 исследований, посвященных физической активности у детей с ожирением, показал, что 40 минут умеренной или интенсивной аэробной физической активности на протяжении не менее 3–5 дней в неделю уменьшают САД в среднем на 6,6 мм рт. ст. и предотвращают сосудистую дисфункцию. Анализ 12 рандомизированных контролируемых испытаний, включивших 1266 детей, выявил снижение САД и ДАД в покое на 1 % и 3 % соответственно [1, 3, 4].

Для поддержания хорошего состояния здоровья взрослым и детям (в возрасте старше 5 лет) необходимо ежедневно уделять не менее 30 минут умеренным динамическим (аэробным) нагрузкам и не менее 30 минут 3–4 раза в неделю – интенсивным физическим нагрузкам. Следует подчеркнуть, что АГ 1-й степени в отсутствие органических поражений или сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний не является медицинским противопоказанием для занятий спортом. Ограничения требуются пациентам с АГ 2-й степени, при этом ограничивается участие детей в спортивных соревнованиях. Не рекомендуются виды физической активности с выраженным статическим компонентом (тяжелая атлетика, виндсерфинг, бодибилдинг). Предпочтение должно отдаваться игровым видам спорта (баскетбол, волейбол), быстрой ходьбе, танцам [5].

Примерами умеренной физической активности могут служить:

1. Ходьба быстрым шагом (3 км за 30 минут);
2. Езда на велосипеде (8 км за 30 минут);
3. Танцы в быстром темпе (продолжительность 30 минут);
4. Игра в баскетбол (в течение 15-20 минут);
5. Игра в волейбол (в течение 45 минут).

Для ребёнка с АГ необходим полный отказ от курения и употребления алкогольных напитков. При каждом визите пациента надо спрашивать, курит ли он. Если нет, то поддерживать его в этом, если да, то настаивать на прекращении курения. Врачу-специалисту следует сообщить ребёнку о негативных последствиях курения в его возрасте и рекомендовать пациенту, решившему бросить курить, избегать

ситуаций, провоцирующих курение, а также посещать врача для поддержания «статуса некурения» с частотой 1 раз в 2 недели, а затем − по мере необходимости, во избежание прибавки массы тела повысить физическую активность и ограничить себя в потреблении высококалорийных продуктов, получить поддержку со стороны родителей и сверстников в намерении бросить курить [5].

Согласно рекомендациям Американской академии педиатрии, при диагностике повышенного АД или АГ у ребёнка необходимо дать рекомендации по диете DASH и порекомендовать умеренную или интенсивную физическую активность не менее 3–5 дней в неделю (30–60 минут на сеанс) чтобы помочь уменьшить АД. Контроль эффективности немедикаментозного лечения осуществляется с кратностью 1 раз в 3 месяца [1].

Детям, у которых повышенное АД сохраняется несмотря на попытки изменить образ жизни или у которых имеется симптоматическая АГ, АГ 2 степени без явного модифицируемого фактора (например, ожирения) или любая стадия АГ, связанная с ХБП или СД, следует начинать фармакотерапию с одного гипотензивного лекарственного препарата в минимальной дозировке. Рекомендуется использование препаратов длительного действия, обеспечивающих контроль АД в течение 24 часов при однократном приеме [1].

В настоящее время для лечения АГ у детей применяется 5 основных групп антигипертензивных препаратов:

1. Ингибиторы АПФ (ИАПФ);
2. Блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА);
3. Дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (БКК);
4. Тиазидные диуретики;
5. β-адреноблокаторы.

В качестве препаратов стартовой терапии у детей используют два класса гипотензивных препаратов: ИАПФ и БРА. ИАПФ назначаются первыми, главным образом по причине большего клинического опыта и длительности их применения в педиатрической практике. Эти два класса препаратов одинаково эффективны в качестве антигипертензивных препаратов у пациентов с левожелудочковой недостаточностью и нефропатией, вызванной СД и другими видами заболеваний почек. БРА могут обеспечить дополнительное гипотензивное действие за счет тканевой блокады АПФ-рецепторов. Частота возникновения нежелательных реакций при назначении БРА невысокая. Применение лекарственных препаратов этой группы не вызывает кашля, а ангионевротический отек возникает намного реже, чем при применении ИАПФ. Самые распространенные нежелательные реакции при применении БРА: головная боль – 1,7 %, гипотония и головокружение – 1,3 %, гиперкалиемия – менее – 1 % [1, 2, 3].

Вследствие развития потенциальных нежелательных реакций β-адреноблокаторы на данный момент не рекомендуются в качестве начальной терапии АГ у детей. В ходе последних рандомизированных исследований, было показано, что β-адреноблокаторы менее эффективны для предупреждения ремоделирования левого желудочка, утолщения интимы-медии и сосудистого ремоделирования по сравнению с БРА и блокаторами кальциевых каналов [1]. Кроме того, комбинация β-адреноблокаторов с мочегонными средствами, может приводить к развитию СД2 и метаболического синдрома [6].

У детей с АГ и ХБП, протеинурией или СД в качестве начальной антигипертензивной терапии рекомендуется использовать так же ИАПФ или БРА, если нет абсолютных медицинских противопоказаний (беременность, гиперкалиемия (калий> 5,5 ммоль/л), двусторонний стеноз почечных артерий; пациентки фертильного возраста должны быть проинформированы о потенциальном риске и необходимости контрацепции) [1, 2].

При лечении АГ у детей могут использоваться дигидропиридиновые БКК пролонгированного действия. Лекарственным препаратом этой группы, наиболее часто применяемым в педиатрической практике, является амлодипин. При назначении амлодипина наблюдается снижение как систолического, так и диастолического АД. Медицинским показанием к назначению этого лекарственного препарата является изолированная систолическая АГ, АГ в сочетании метаболическим синдромом, АГ в сочетании гипертрофией левого желудочка. Этот лекарственный препарат может использоваться как для монотерапии, так в комбинации с другими гипотензивными препаратами. При назначении амлодипина рекомендуется регулярная оценка эмоционального состояния и оценка мышечного тонуса пациента [2].

Тиазидные диуретики в качестве антигипертензивных лекарственных средств применяют в низких дозах, высокие дозы не используют из-за возможности развития осложнений и нежелательных метаболических эффектов. Назначают диуретики в комбинации с ИАПФ, БРА, блокаторами кальциевых каналов. Основные нежелательные эффекты, характерные для этой группы препаратов: гипокалиемия, гиперурикемия, гиперлипидемия, гипергликемия, нарушение потенции у юношей, ортостатическая гипотензия. Поэтому при назначении лекарственных препаратов этой группы необходим ежемесячный контроль ЭКГ, уровня калия, глюкозы, липидов в крови [2].

Другие антигипертензивные лекарственные препараты (например, α-блокаторы, комбинированные α- и β-блокаторы, препараты центрального действия, калийсберегающие диуретики и вазодилататоры прямого действия) в качестве стартовых препаратов для лечения АГ у детей не используются. Эти препараты могут использоваться при лечении гипертонического криза и вторичной АГ [1, 2].

За последнее время было проведено большое количества рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) по оценке эффективности применения гипотензивных препаратов (уже достаточно давно используемых в лечении АГ у взрослых) в лечении АГ у детей. Это позволило включить в соответствующие клинические рекомендации (Соединенных Штатов Америки, Европы, России) новые лекарственные препараты для лечения АГ в педиатрической практике [2, 5]. Рекомендации по режимам дозирования антигипертензивных лекарственных препаратов при медикаментозном лечении АГ у детей представлены в таблице 3.

Таблица 3 − Дозирование антигипертензивных лекарственных препаратов при фармакотерапии АГ у детей.

Лекарственный препарат	**Уровень доказательности**	**Стартовая доза (суточная)**	**Максимальная доза**
ИАПФ			
Каптоприл	РКИ, серия исследований	0,3–0,5 мг/кг в сутки, 2–3 приема	6 мг/кг в сутки, до 40 мг в сутки
Эналаприл	РКИ	0,08 мг/кг в сутки, 1 прием	0,6 мг/кг в сутки
Фозиноприл	РКИ	0,1–0,6 мг/кг в сутки, 1 прием	40 мг в сутки
Лизиноприл	РКИ	0,1 мг/кг в сутки, 1 прием	0,6 мг/кг в сутки, до 40 мг в сутки
Рамиприл	РКИ	1,5 мг/м^2 в сутки, 1 прием	6 мг/м^2 в сутки, до 20 мг в сутки
БРА			
Лозартан	РКИ	0,7 мг/кг в сутки, до 50 мг, 1–2 приема	1,4 мг/кг в сутки, до 100 мг в сутки
Ирбесартан	РКИ	75–150 мг в сутки, 1 прием	300 мг в сутки
Валсартан	РКИ	0,4 мг/кг в сутки, до 40 мг в сутки, 1 прием	40–80 мг в сутки
Кандесартан	РКИ	0,16 мг/кг в сутки, 1 прием	0,5 мг/кг в сутки
β-Адреноблокаторы			
Метопролол	РКИ	0,5–1,0 мг/кг в сутки, 1–2 приема	2 мг/кг в сутки
Бисопролол	РКИ	2,5 мг в сутки, 1 прием	10 мг в сутки
Дигидропиридиновые БКК			
Амлодипин	РКИ	0,06–0,3 мг/кг в сутки, 1 прием	5–10 мг в сутки
Фелодипин	РКИ, мнение экспертов	2,5 мг в сутки, 1 прием	10 мг в сутки
Нифедипин замедленного высвобождения	Серия исследований, мнение экспертов	0,25–0,5 мг/кг в сутки, 1–2 приема	3 мг/кг в сутки, до 120 мг в сутки
Диуретики			
Гидрохлоротиазид	Мнение экспертов	0,5–1,0 мг/кг в сутки, 1 прием	3 мг/кг в сутки, до 25 мг в сутки
Хлорталидон	Мнение экспертов	0,3 мг/кг в сутки, 1 прием	2 мг/кг в сутки, до 50 мг в сутки
Индапамид замедленного высвобождения	Серия исследований, мнение экспертов	1,5 мг в сутки, 1 прием	1,5 мг в сутки
Эплеренон	РКИ	25 мг в сутки, 2–3 приема	100 мг в сутки

В зависимости от повторных измерений АД доза исходного лекарственного препарата может увеличиваться каждые 2–4 недели до тех пор, пока АГ не станет контролируемой (например, снижение АД <90-го процентиля) или не будет достигнута максимальная доза, или не возникнут нежелательные реакции. Дозу лекарственного препарата можно титровать каждые 2–4 недели, используя измерения АД самим пациентом в домашних условиях. Врачу-специалисту следует осматривать пациента каждые 4–6 недель, пока АД не нормализуется [1, 3].

Оценка эффективности гипотензивного лечения проводится через 8–12 недель от начала лечения. Оптимальная продолжительность медикаментозной терапии определяется индивидуально в каждом конкретном случае. Минимальная продолжительность медикаментозного лечения составляет 3 месяца, предпочтительнее – 6–12 месяцев. При адекватно подобранной терапии после 3 месяцев непрерывного лечения возможно постепенное снижение дозы лекарственного препарата вплоть до полной его отмены с продолжением немедикаментозного лечения при стабильно нормальном АД [5].

Если АД не контролируется одним лекарственным препаратом, к схеме лечения можно добавить второй лекарственный препарат и титровать его так же, как и первый лекарственный препарат. Вторым лекарственным препаратом выбора наиболее часто является тиазидный диуретик [1, 3, 4].

Рекомендуемые комбинации лекарственных препаратов:

1. ИАПФ или БРА + БКК;
2. ИАПФ или БРА + диуретики (у пациентов с тенденцией к гиперкалиемии);
3. Менее эффективно − сочетание ИАПФ или БРА + β-адреноблокаторы;
4. Не показано использование комбинации ИАПФ + БРА.

Рутинное использование комбинированных лекарственных препаратов для начала лечения АГ у детей не рекомендуется. Комбинированный лекарственный препарат можно использовать после достижения контроля АД, если доза и лекарственная форма являются подходящими. Комбинированная терапия позволяет использовать более низкие дозы лекарственных препаратов, что позволяет уменьшить число нежелательных реакций и улучшить переносимость лечения [1, 3].

ХБП является наиболее частой причиной АГ у детей младшего возраста. Кроме того, АГ является известным фактором риска прогрессирования заболевания почек. У детей с ХБП часто развивается маскированная АГ, приводящая к быстрому развитию поражения органов-мишеней, в частности к гипертрофии левого желудочка. Поэтому своевременно начатое лечение АГ у детей с ХБП может замедлить прогрессирование или способствовать разрешению поражения органов-мишеней.

Принципы ведения пациентов с ХБП в соответствии с «Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents» (2017 г.) включают:

1. Детей с ХБП следует обследовать на наличие АГ при каждом обращении к врачу-специалисту;
2. Детей с ХБП и АГ следует регулярно обследовать на наличие протеинурии;
3. Целевыми показателями АД у детей с АГ и ХБП является 24-часовое САД до <50-го процентиля по СМАД; это снижает прогрессирование ХБП и приводит к разрешению гипертрофии левого желудочка;

4. Детям с ХБП и АГ следует проводить оценку АД с помощью СМАД не реже одного раза в год даже при нормальном уровне АД при офисном (клиническом) измерении;

5. Детей с ХБП, АГ и протеинурией следует лечить ИАПФ или БРА.

Ведение пациентов с ХБП в соответствии с «Hypertension in children and adolescents: consensus document of the ESC Council on Hypertension» (2022 г.) включает следующие подходы:

1. У детей с ХБП без протеинурии целевой уровень 24-часового АД по СМАД должен составлять <75 процентиля;

2. У детей с ХБП и протеинурией целевой уровень 24-часового АД по СМАД должен составлять <50 процентиля.

У детей с АГ и ХБП, протеинурией или СД в качестве начальной антигипертензивной терапии рекомендуется ИАПФ или БРА, которые способствуют не только нормализации АД, но и уменьшению протеинурии [1].

Установлено, что от 4 % до 16 % детей с СД1 имеют АГ. Повышение АД >130/90 мм рт. ст. было связано с более чем четырехкратным увеличением относительного риска ишемической болезни сердца и смертности при 10-летнем наблюдении за пациентами с СД1. Распространённость АГ выше у молодых людей с СД2 по сравнению с СД1 и колеблется от 12 % до 31 %. В отличие от СД1, АГ при СД2 не коррелирует с уровнями гликированного гемоглобина и развивается на ранних стадиях заболевания. Сочетание ожирения и СД2 усугубляет риск поражения органов-мишеней и способствует раннему развитию неблагоприятных последствий со стороны сердечно-сосудистой системы. Несмотря на это, данные исследований показывают плохую осведомлённость об АГ среди молодежи с СД1 и СД2. Кроме того, только часть детей с АГ и СД получает фармакотерапию.

Согласно рекомендациям Американской академии педиатрии, детей с СД 1 или 2 типов следует обследовать на наличие АГ при каждом обращении к врачу-специалисту и начинать лечение, если АД составляет ≥95-го процентиля (или >130/80 мм рт. ст. − у подростков в возрасте ≥13 лет). Раннее выявление и лечение АГ у детей с СД1 и СД2 может снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний и заболеваний почек в будущем.

Для лечения АГ у пациентов с СД1 и СД2 должны использоваться ИАПФ или БРА. При этом рекомендуется раннее назначение гипотензивной терапии для профилактики патологии почек и сосудистых нарушений [1, 7].

Дети с АГ подвержены повышенному риску липидных нарушений, связанных с феноменом «общей почвы», при котором неправильное питание, низкая физическая активность и ожирение способствуют обоим нарушениям. АГ и дислипидемия связаны с субклиническим атеросклерозом и являются факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний в будущем. Скрининг дислипидемии рекомендуется для выявления лиц с повышенным риском развития раннего атеросклероза [7, 8]. Целевые, пограничные и высокие уровни липидов у детей представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Целевые, пограничные и высокие уровни липидов у детей [9].

Категории	Уровни (мг/дл)		
	Целевые	Пограничные	Высокие
Общий ХС	<170	170–199	≥200
ХС ЛПНП	<110	110–129	≥130
ХС не-ЛПВП	<120	120–144	≥145
Триглицериды (0–9 лет)	<75	75–99	≥100
Триглицериды (10–19 лет)	<90	90–129	≥130
ХС ЛПВП	>45	40–45	<45

Критерии диагностики метаболического синдрома у детей представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Критерии метаболического синдрома у детей (IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents an IDF consensus report, 2007 г.) [10]

Параметры	Возраст, лет	
	10–16	16 лет и старше
Ожирение	Окружность талии >90 процентиля	Окружность талии: >94 см для мальчиков; >80 см для девочек
Снижение ХС ЛПВП	≤1,03 ммоль/л (мальчики ≤40 мг/дл)	Мальчики ≤1,03 ммоль/л (≤40 мг/дл); Девочки ≤1,3 ммоль/л (≤50 мг/дл)
Гипертриглицеридемия	>1,7 ммоль/л (150 мг/дл)	>1,7 ммоль/л (150 мг/дл)
Нарушение глюкозотолерантности	Глюкоза >5,6 ммоль/л; 110 мг/дл натощак	Глюкоза >5,6 ммоль/л; 110 мг/дл натощак
АГ	АД >95-го процентиля	АД>130/85 мм рт. ст.

Рекомендации для всех детей с гиперхолестеринемией включают в себя модификацию образа жизни: нормализацию питания, физической активности, снижение массы тела у детей с ожирением, избегание воздействия никотина. Решение о назначении гиполипидемических лекарственных препаратов (главным образом, статинов) зависит от возраста ребёнка, тяжести дислипидемии и наличия других факторов риска. Согласно «Hypertension in children and adolescents: consensus document of the ESC Council on Hypertension» (2022 г.), у детей в возрасте 10 лет и старше высокий уровень холестерина ЛПНП можно лечить лекарственными препаратами из группы статинов и/или дополнительных ингибиторов абсорбции холестерина, если они хорошо переносятся. При тяжёлой гипертриглицеридемии могут применяться производные фиброевой кислоты − фенофибрат (согласно инструкции по медицинскому применению зарегистрированного в Республике Беларусь лекарственного препарата, применение фенофибрата не рекомендовано до 18 лет). При СД2 используется метформин. Сочетание АГ и дислипидемии может способствовать раннему развитию субклинического атеросклероза. В этом случае при лечении АГ должны применяться только метаболически нейтральные лекарственные препараты: ИАПФ, БРА, реже – БКК [1, 9, 10].

Заключение

1. Рекомендации по лечению АГ у детей постоянно пересматриваются и совершенствуются. В современных рекомендациях большое внимание уделяется немедикаментозным методам лечения и медицинской профилактике АГ.

2. Лечение АГ у детей необходимо начинать с немедикаментозного лечения, которое должно быть рекомендовано всем детям с АГ вне зависимости от необходимости проведения лекарственной терапии.

3. При выявлении у ребенка высокого нормального АД медикаментозная терапия не проводится рекомендуется немедикаментозное лечение и наблюдение. При АГ 1 степени с низким риском медикаментозное лечение начинается только при неэффективности немедикаментозного лечения в течение 6–12 месяцев. При выявлении АГ 1 степени с высоким риском, симптоматической АГ, АГ 2 степени или АГ любой степени в сочетании с ХБП, СД или метаболическим синдромом − медикаментозное лечение следует начинать вместе с немикаментозным.

4. В настоящее время для медикаментозного лечения АГ у детей применяется пять основных групп антигипертензивных лекарственных препаратов: ИАПФ, БРА, дигидропиридиновые БКК, тиазидные диуретики и β-адреноблокаторы.

5. В качестве лекарственных препаратов стартовой терапии у детей используют два класса гипотензивных препаратов: ИАПФ или БРА.

6. Если АД не контролируется одним лекарственным препаратом, к схеме лечения можно добавить второй лекарственный препарат. Вторым лекарственным препаратом выбора наиболее часто является тиазидный диуретик.

7. Рутинное использование комбинированных лекарственных препаратов для начала лечения АГ у детей не рекомендуется. Комбинированный лекарственный препарат можно использовать после достижения контроля АД, если доза и лекарственная форма являются подходящими. Комбинированная терапия позволяет использовать более низкие дозы препаратов, что позволяет уменьшить число нежелательных реакций и улучшить переносимость лечения.

8. Оценка эффективности гипотензивного лечения проводится через 8–12 недель от начала лечения. Оптимальная продолжительность медикаментозной терапии определяется индивидуально в каждом конкретном случае. Минимальная продолжительность медикаментозного лечения составляет 3 месяца, предпочтительнее – 6–12 месяцев. При адекватно подобранной терапии после 3 месяцев непрерывного лечения возможно постепенное снижение дозы препарата вплоть до полной его отмены с продолжением немедикаментозного лечения при стабильно нормальном АД.

Литература

1. Flynn, J.T., Kaelber, D.C., Baker-Smith, C.M. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents / J.T. Flynn [et al.] // Pediatrics. – 2017; 140 (3): e20171904.

2. Leontyeva, I.V. Treatment of hypertension in children and adolescents / I.V. Leontyeva // Ros Vestn Perinatol i Pediatr. – 2019; 64 :(1): 15–24 (in Russ). –DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–1–15–24.

3. Hypertension in children and adolescents: a consensus document of the ESC Council on Hypertension, European Association of Preventive Cardiology, European Association of Cardiovascular Imaging, Association of Cardiovascular Nursing and Related Professions, ESC Council for Cardiology Practice and Association for European Pediatric and Genital Cardiology / G. de Simone [et al.] // European Heart Journal. – 2022. – Vol. 43, №35. – P. 3290–3301.

4. Артериальные гипертензии у детей: современные подходы к диагностике, лечению, медицинской профилактике: учеб.-метод. пособие / А.С. Почкайло [и др.]. – Минск: БелМАПО, 2023. – 68 с. – ISBN 978-985-584-888-3

5. Александров, А.А. Клинические рекомендации. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков / А.А. Александров, О.А. Кисляк, И.В. Леонтьева // Системные гипертензии. – 2020. – Том 17, № 2. – С. 6–31.

6. Williams, B., Mancia. G., Spiering, W., Agabiti Rosei, E., Azizi, M., Burnier, M. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension / B. Williams [et al.] // Eur Heart J 2018; 1–98. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339.

7. Pediatric Hypertension Review / K.D. Ellis [et al.] // US Pharm. – 2021. – Vol. 46, №8. – P. 9–12.

8. Lurbea, E., Agabiti-Roseic, E., Cruickshankd, J.K., Dominiczake, A., Erdinef, S., Hirthg, A. et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents / E. Lurbea [et al.] // J Hypertens. – 2016; 34 (10): 1887–1920. – DOI: 10.1097/HJH.0000000000001039.

9. Elkins, C., Fruh, S., Jones, L., Bydalek, K. Clinical Practice Recommendations for Pediatric Dyslipidemia / C. Elkins [et al.] // J Pediatr Health Care. – 2019 Jul-Aug;33(4):494-504. – doi: 10.1016/j.pedhc.2019.02.009. PMID: 31227123

10. Zimmet, P., Alberti, K.G., Kaufman, F., Tajima, N., Silink, M., Arslanian, S., Wong, G., Bennett, P., Shaw, J., Caprio, S.; IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report / P. Zimmet [et al.] // Pediatr Diabetes. – 2007 Oct;8(5):299–306. – doi: 10.1111/j.1399-5448.2007.00271. x. PMID: 17850473.

MODERN APPROACHES TO THE TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION IN CHILDREN

Nazarchuk I.I., Pachkaila A.S.

Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of Educational Institution «Belarusian State Medical University», Minsk, Republic of Belarus

The article presents data on modern approaches to non-drug and drug treatment of arterial hypertension in children. Recommendations for achieving target blood pressure levels in the treatment of arterial hypertension, the possibilities of non-drug treatment of arterial hypertension are outlined, medical indications and contraindications for prescribing antihypertensive drugs in children are presented: angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, calcium channel blockers, β-blockers and diuretics. The features of the treatment of arterial hypertension in chronic kidney disease, diabetes mellitus and dyslipidemia are considered.

Keywords: arterial hypertension, children, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, calcium channel blockers, β-blockers, antihypertensive treatment.

Поступила 15.10.2023

УДК 613.221

СПЕКТР ЭНТЕРАЛЬНЫХ ПИТАТЕЛЬНЫХ СМЕСЕЙ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПИТАНИЯ У ДЕТЕЙ

Ненартович И.А.

Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. В статье представлена общая характеристика энтеральных питательных смесей, систематизированы сведения о зарегистрированных в Едином реестре свидетельств о государственной регистрации Евразийской Экономической комиссии смесях, в показаниях к применению которых указана недостаточность питания у детей различных возрастных групп.

Ключевые слова: энтеральные питательные смеси, энтеральное питание, недостаточность питания, дети.

Введение. Недостаточное питание остается серьезной глобальной проблемой здравоохранения во всем мире. Надлежащая нутритивная поддержка в комплексе реабилитационных мероприятий способствует улучшению качества жизни, повышению адаптационных возможностей, снижению частоты и длительности течения эпизодов острых инфекционных заболеваний. Диетотерапия белково-энергетической недостаточности направлена на предотвращение или уменьшение риска прогрессирования нутритивных нарушений, их стабилизацию и коррекцию, а также на восстановление показателей метаболизма, снижение тяжести осложнений, улучшение качества жизни [1]. Наибольший потенциал восстановления при своевременной коррекции имеет место у детей первых 4-х лет жизни [2].

Диетотерапия проводится поэтапно. При неэффективности первого этапа (то есть коррекции питания за счет натуральных продуктов промышленного и непромышленного выпуска) лечебный рацион дополняется пищевой продукцией энтерального питания (если ранее пациент получал гипокалорийные гипонитрогенные смеси − проводится перевод на изокалорические или гиперкалорические, изонитрогенные или гипернитрогенные с учетом возраста) [1].

Энтеральное питание предпочтительно, так как даже полностью сбалансированное и удовлетворяющее потребности организма парентеральное питание не может предотвратить нежелательные последствия со стороны желудочно-кишечного тракта. Следует учитывать, что регенераторная трофика слизистой оболочки тонкой кишки на 50 %, а толстой на 80 % обеспечивается за счет внутрипросветного субстрата, который является мощным стимулом для роста и регенерации ее клеточных элементов (кишечный эпителий полностью обновляется каждые 3-е суток). Длительное отсутствие пищевого химуса в кишке приводит к дистрофии и атрофии слизистой оболочки, снижению ферментативной активности, нарушению выработки кишечной слизи и секреторного иммуноглобулина А, а также активной контаминации условно-патогенной микрофлоры из дистальных в проксимальные отделы кишечника [3]. Актуальным является вопрос выбора смесей для энтерального питания.

Энтеральные питательные смеси – это заданные сочетания макро- и микронутриентов биотехнологического или синтетического происхождения, обладающие высокой питательной ценностью, определенным фармаконутриентным воздействием на структурно-функциональные и метаболические процессы организма [3]. Классификация смесей для энтерального питания приведена в таблице 1.

Таблица 1 – Классификация смесей для энтерального питания [3]

Критерий	Варианты смесей
Химический состав	1. Полимерные: с пищевыми волокнами и без пищевых волокон; 2. Олигомерные; 3. Метаболически направленные (при сахарном диабете и стрессорной гипергликемии, при печеночной недостаточности, при дыхательной недостаточности, при иммунодефицитах); 4. Модульные.
Энергоценность	1. Изокалорические (в 1 мл смеси содержится 1 ккал); 2. Гипокалорические (в 1 мл смеси содержится менее 1 ккал); 3. Гиперкалорические (в 1 мл смеси содержится более 1 ккал).
Содержание белка	1. Изонитрогенные (35–50 г/л); 2. Гипонитрогенные (менее 35 г/л); 3. Гипернитрогенные (более 50 г/л).
Физические свойства	1. Порошкообразные; 2. Жидкие (готовы к употреблению).
Осмолярность	1. Изоосмолярные (280–310 мосм/л); 2. Гипоосмолярные (менее 280 мосм/л); 3. Гиперосмолярные (более 310 мосм/л).

Модульные смеси представляют собой обогащенный концентрат одного или нескольких макро- или микронутриентов. Они не являются сбалансированными, не должны применяться в качестве единственного источника питания пациентов. Могут использоваться в качестве дополнения к сбалансированным смесям с целью модификации, например, их макронутриентного состава (повышение содержания белка, энергетической ценности), а также − в качестве дополнительного источника перорального питания к лечебному рациону для повышения его биологической ценности [3].

Источником азота в полимерных энтеральных смесях является цельный белок, который обеспечивает 15–25 % калоража. Основными источниками белка являются белковые изоляты из коровьего молока (казеинаты, сывороточный белок), сои, гороха. Углеводы представлены мальтодекстрином и олигосахаридами. Источник жира − растительные масла: соевое, кукурузное, подсолнечное. Большую часть жиров составляют длинноцепочечные триглицериды (ДЦТ), в часть смесей введены среднецепочечные триглицериды (СЦТ). Для усвоения ДЦТ нужны желчные кислоты и липаза, а СЦТ всасываются без ферментативного гидролиза и в 1,5 раза быстрее включаются в энергетический обмен. Но СЦТ не содержат эссенциальных жирных кислот, и их энергетическая ценность меньше (1 г дает 8 ккал). Основной источник СЦТ – это кокосовое масло [3].

В состав многих полимерных смесей входят в пищевые волокна, которые обладают разнообразными физиологическими эффектами: оптимизируют моторно-

эвакуаторную функцию желудочно-кишечного тракта, влияют на скорость всасывания нутриентов в кишечнике, адсорбируют токсические соединения, желчные кислоты и холестрин, являются пищевым источником для кишечных бактерий (пребиотический эффект), являются дополнительным источником энергии (при микробном гидролизе короткоцепоченых жирных кислот образуются ацетат, пропионат, бутират), оказывают местный трофический и противовоспалительный эффект, способствуя лучшей регенерации эпителиоцитов кишечника (бутират). Пищевые волока бывают растворимые (ферментируемые) и нерастворимые (неферментируемые). Растворимые (пектины, инулин, олигофруктоза) хорошо растворяются в воде и ферментируются микрофлорой (пребиотический эффект), не создают значимую массу в кишечнике. Нерастворимые (гемицеллюлоза, целлюлоза, лигнин, устойчивые крахмалы) не растворяются в воде, плохо или совсем не ферментируются кишечной флорой и образуют массу в кишечнике. Если в смеси много ферментируемых волокон, то смесь будет более текучей консистенции, обеспечит антидиарейный и пребиотический эффекты. Если в смеси преобладает неферментируемая клетчатка, то она будет способствовать устранению запоров [3].

Основные медицинские показания для применения стандартных полимерных смесей с пищевыми волокнами:

− длительное (более 7 дней) энтеральное питание,

− длительная (более 7 дней) антибактериальная терапия,

− подготовка или проведение химио- и лучевой терапии,

− кишечный стаз,

− диарея как проявление синдрома избыточного бактериального роста (в этом случае рекомендованы растворимые волокна),

− запор на фоне проводимого зондового питания (в данной ситуации нужна нерастворимая клетчатка) [3].

От смесей с большим содержанием нерастворимой клетчатки следует воздержаться при выраженной мальабсорбции, при подготовке к операции на кишечнике, после колонэктомии, при наличии интестинальных свищей, при необходимости подавления моторики кишечника [3]. Олигомерные (полуэлементные) питательные смеси содержат гидролизат белка в виде олигопептидов с различной длиной аминокислотной цепи и небольшое количество свободных аминокислот, СЦТ, мальтодекстрин глубокого гидролиза, незаменимые микронутриенты. Они предназначены для энтерального питания пациентов с синдромом мальабсорбции и мальдигестии.

Медицинские показания для применения полуэлементных питательных смесей:

− плохая переносимость пациентом полимерной энтеральной смеси (кишечная диспепсия),

− холестаз любого происхождения,

− недостаточность внешнесекреторной функции поджелудочной железы (хронический панкреатит, муковисцидоз),

− портальная гипертензия,

− синдром экссудативной энтеропатии (целиакия, кишечная липодистрофия, кишечная лимфангиоэктазия, кишечная лимфома),

− синдром короткой кишки,

− тяжелый энтерит [3].

Важно помнить, что длительное применение олигомерных питательных смесей может сопровождаться угнетением выработки не только собственных ферментов пищеварительной системы (детренирующий эффект), но и кишечных гормонов, оказывающих прямое воздействие на механическую функцию желудочно-кишечного тракта и последующую ассимиляцию нутриентов. Олигопептиды могут являться питательным субстратом для условно-патогенной кишечной микрофлоры, способствуя ее избыточному росту в тонкой кишке, что может приводить к усилению явлений кишечной диспепсии. Поэтому применение олигомерных питательных смесей более 7–10 дней в качестве единственного источника энтерального питания не рекомендуется. В тех случаях, когда пациент вынужден длительно их использовать (синдром короткой кишки, холестаз, портальная гипертензия), обосновано добавление пребиотиков [3].

Специализированные метаболически направленные энтеральные питательные смеси имеют адаптированный химический состав с учетом наиболее значимых метаболических нарушений, которые обусловлены той или иной органной недостаточностью. Применение этих смесей способствует целенаправленной коррекции имеющейся метаболической дисфункции. Использование такой группы смесей представляет собой новое направление в нутрициологии – фармакологическое питание. Эта группа представлена смесями типа «Диабет», «Гепа», «Иммун», «Нефро», «Пульмо», «Фтизио», смесями, применяемыми при повреждениях костей, смесями, применяемыми при воспалительных заболеваниях кишечника [3]. Энтеральные смеси типа «Диабет» предназначены для пациентов с нарушениями обмена углеводов. В них снижено количество углеводов, представлен этот нутриент преимущественно полисахаридами (крахмал), а количество моно- и дисахаридов с инсулинозависимым типом метаболизма сведено к минимуму. Относительно повышена доля белков и жиров. Насыщенные жиры составляют не более 10 % калоража. В состав введены пищевые волокна (для снижения скорости всасывания углеводов), холин (профилактика жировой дегенерации гепатоцитов), хром и марганец (повышают чувствительность рецепторов к инсулину) [3].

Цель: проанализировать разнообразие зарегистрированных в Республике Беларусь смесей для энтерального питания, в медицинских показаниях к применению которых указана недостаточность питания у детей.

Материала и методы. Проведен анализ результатов поискового запроса в Едином реестре свидетельств о государственной регистрации Евразийской Экономической комиссии (смеси для энтерального питания, в медицинских показаниях к применению которых указана недостаточность питания у детей).

Результаты и их обсуждение. Результаты поискового запроса систематизированы в таблице 2 по 3 ключевым признакам: химический состав смеси, энергоценность, содержание белка.

Таблица 2 – Смеси, используемые для нутритивной поддержки детей с белково-энергетической недостаточностью [3, 4, 5, 6, 7, 8, 9]

Название	Энергоценность, ккал в 100 мл	Белок, г в 100 мл продукта	Способ введения	С какого возраста разрешено применение
Полимерные изокалорические изонитрогенные смеси без пищевых волокон				
Биошейк Стандарт (сухая)	100	4	через зонд	С 1 года
Изосурс Стандарт (жидкая смесь)	100	3,9	через зонд	С 3 лет
Нутриэн Стандарт (жидкая)	100	4	сиппинг	С 1 года
Нутриэн Стандарт (сухая)	100	4,3	сиппинг, через зонд	С 1 года
Нутризон (жидкая)	100	4	через зонд	С 1 года
Нутрикомп стандарт ликвид (жидкая)	100	3,8	сиппинг, через зонд	С 4 лет
Фрезубин Оригинал Kabi (жидкая смесь)	100	3,8	через зонд	С 1 года
Энтеролин с ароматом ванили (жидкая смесь)	100	4	сиппинг, через зонд	С 3 лет
Полимерные изокалорические изонитрогенные смеси с пищевыми волокнами				
Изосурс Стандарт Файбер (жидкая смесь)	103	3,9	через зонд	С 3 лет
Клинутрен Юниор	100	3	сиппинг, через зонд	1–10 лет
Нутризон с пищевым волокнами (жидкая смесь)	100	4	через зонд	С 1 года
Нутрикомп Файбер ликвид (жидкая)	100	3,8	сиппинг, через зонд	С 4 лет
Нутриэн Стандарт с пищевыми волокнами (сухая)	100	4,3	сиппинг, через зонд	С 1 года
Ресурс Оптимум (сухая смесь)	100	4	сиппинг, через зонд	С 7 лет
Фрезубин Оригинал с пищевыми волокнами Kabi (жидкая смесь)	100	3,8	через зонд	С 1 года
Энтеролин с пищевыми волокнами (жидкая смесь)	100	4	сиппинг, через зонд	С 3 лет
Полимерные изокалорические гипонитрогенные смеси				
Нутрини (жидкая смесь)	100	2,5	сиппинг, через зонд	1–6 лет или масса тела 8–20 кг
Полимерные изокалорические гипернитрогенные смеси				
Импакт энтерал (жидкая смесь)	101	5,6	через зонд	С 3 лет
Реконван (жидкая смесь)	100	5,5	через зонд	С 1 года
Полимерные гиперкалорические изонитрогенные				
Ресурс Клинутрен Юниор	150	3	сиппинг, через зонд	С 1 года до 11 лет
Полимерные гиперкалорические гипернитрогенные смеси				
Нутризон Энергия (жидкая)	150	6	через зонд	С 1 года
Нутрикомп Энергия (жидкая)	150	7,5	через зонд	С 4 лет
Фрезубин ВП Энергия	150	7,5	через зонд	С 1 года
Изосурс Протеин (жидкая смесь)	130	6,7	через зонд	С 3 лет
Изосурс Энерджи Файбер (жидкая)	160	6,1	через зонд	С 3 лет
Импакт орал (жидкая)	144	7,6	сиппинг	С 7 лет
Нутризон эдванст Протизон (жидкая смесь)	128	7,5	сиппинг, через зонд	С 3 лет
Нутризон энергия с пищевыми волокнами (жидкая смесь)	153	6	сиппинг, через зонд	С 1 года

Продолжение таблицы 2

Название	Энергоценность, ккал в 100 мл	Белок, г в 100 мл продукта	Способ введения	С какого возраста разрешено применение
Нутрикомп Энергия Файбер ликвид (жидкая)	156	7,5	через зонд	С 4 лет
Нутриэн Форт	125	6,7	сиппинг, через зонд	С 3 лет
Ресурс 2.0 + Файбер	200	9	сиппинг, через зонд	С 3 лет
Суппортан (жидкая смесь)	150	10	через зонд	С 1 года
Суппортан напиток (жидкая смесь)	150	10	сиппинг	С 1 года
Фрезубин Энергия с пищевыми волокнами (жидкая смесь)	150	5,6	через зонд	С 3 лет
Энтеролин высокобелковый высококалорийный с ароматом вишни (жидкая смесь)	150	7,5	сиппинг, через зонд	С 3 лет
Полимерные изокалорические гипонитрогенные				
Инфатрини (жидкая смесь)	100	2,6	сиппинг, через зонд	0–18 месяцев или масса тела до 9 кг
Пептамен Юниор (сухая смесь)	100	2,9	сиппинг, через зонд	С 1 года
Полимерные гипокалорические гипернитрогенные				
Интестамин (жидкая смесь)	50	8,5	через зонд	С 10 лет
Полуэлементные изокалорические изонитрогенные смеси				
Нутризон Эдванст Пептисорб (жидкая смесь)	100	4	сиппинг, через зонд	С 6 лет
Нутрикомп Пептид ликвид (жидкая смесь)	100	3,8	сиппинг, через зонд	С 4 лет
Нутриэн Элементаль (сухая смесь)	100	4,1	через зонд	С 1 года
Пептамен Энтерал (жидкая)	100	4	через зонд	С 1 года
Пептамен (сухая смесь)	100	4	сиппинг, через зонд	С 10 лет
Сурвимед (жидкая смесь)	100	4,5	через зонд	С 3 лет
Полуэлементные гиперкалорические гипернитрогенные смеси				
Пептамен АФ (жидкая)	152	9,4	через зонд	С 3 лет
Полуэлементные гиперкалорические изонитрогенные смеси				
Пептамен Юниор Эдванс (жидкая смесь)	150	4,5	через зонд	С 1 года
Полуэлементные гипокалорические гипонитрогенные смеси				
Альфаре (сухая смесь)	68	2	сиппинг, через зонд	с рождения
Альфаре Аллерджи (сухая смесь)	67	1,7	сиппинг, через зонд	с рождения
Смеси для пациентов с нарушением толерантности к глюкозе, риском стрессорной гипергликемии				
Нутризон Эдванст Диазон (жидкая)	103	4,3	сиппинг, через зонд	С 1 года
Ресурс Диабет Плюс	160	9	сиппинг, через зонд	С 6 лет

Заключение. По результатам проведенного поиска и последующей систематизации его результатов можно заключить, что в Едином реестре свидетельств о государственной регистрации Евразийской Экономической комиссии представлены различные группы смесей для энтерального питания, в показаниях к применению которых указана недостаточность питания у детей различных возрастных групп.

Литература

1. Клинический протокол «Организация лечебного питания при белково-энергетической недостаточности (детское население)», утв. Постановлением М-ва здравоохранения Респ.Беларусь от 20.12 2017 №109.
2. Becker, P. Consensus statement of the Academy of Nutrition and Dietetics / American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: indicators recommended for the identification and documentation of pediatric malnutrition (undernutrition) / P. Becker, L.N. Carney, M. R. Corkins, J. Monczka, E. Smith, S.E. Smith, B.A. Spear, J.V. White // Nutr Clin Pract. −2015.−№ 30(1). − PP.147−161. – doi: 10.1177/0884533614557642.
3. Луфт, В.М. Протоколы нутриционной поддержки больных (пострадавших) в интенсивной медицине / В.М. Луфт, А.В. Лапицкий // Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, Северо-Западная ассоциация парентерального и энтерального питания. − СПб., 2017. − 99 с.
4. Справочник по клиническому питанию / В.М. Луфт, А.В. Лапицкий, А.М. Сергеева / Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, Северо-Западная ассоциация парентерального и энтерального питания. – Спб: ООО «РА Русский Ювелир», 2018. – 368 с.
5. Каталог продуктов Nutrien [Electronic resource] – Mode of access: https://nutrien-medical.com/products/ – Date of access: 1.12.2022.
6. Каталог продукции Fresubin [Electronic resource] – Mode of access: https://www.fresubin.com/by/nasha-produkciya – Date of access: 1.12.2022.
7. Каталог продукции Nestle Health Science. [Electronic resource] – Mode of access: https://www.nestlehealthscience.ru/brands – Date of access: 1.12.2022.
8. Каталог продукции Nutricia [Electronic resource] – Mode of access: https://nutricia-medical.ru/catalog/. – Date of access: 1.12.2022.
9. Каталог смесей для энтерального питания BBraun [Electronic resource] – Mode of access: https://www.bbraun.ru/ru/products/b/nutricomp-standardfibre.html https://www.bbraun.ru/ru/products-and-therapies/nutrition-therapy.html# – Date of access: 1.12.2022.

ENTERAL NUTRITION FORMULAS FOR THE CORRECTION OF MALNUTRITION IN CHILDREN

Nenartovich I.A.

Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of Educational Institution «Belarusian State Medical University», Minsk, Republic of Belarus

The article provides a general description of enteral nutritional formulas, systematizes information about enteral nutrition formulas according to the Unified Register of Certificates of State Registration of the Eurasian Economic Commission, for children with malnutrition.

Keywords: enteral nutrition formula, enteral nutrition, malnutrition, children.

Поступила 13.10.2023

УДК 616-008.9-07-053.2:612.015.348

ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ БЕЛКОВО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ДЕТЕЙ

Ненартович И.А.

Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет», г.Минск, Республика Беларусь

Резюме. В обзоре обобщены существующие подходы к диагностике и дифференциальной диагностике белково-энергетической недостаточности у детей. Рассмотрены методы оценки состояния питания: клинические (жалобы, анамнез настоящего заболевания, анамнез жизни, анализ фактического питания); антропометрические; лабораторные; инструментальные. Приведен возможный дифференциально-диагностический ряд причин белково-энергетической недостаточности у детей.

Ключевые слова: дети, белково-энергетическая недостаточность, питание, мальнутриция.

Введение. В 1993г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определила недостаточность питания (malnutrition) как «дисбаланс между поступлением питательных веществ и энергии и потребностью в них организма для обеспечения адекватного роста и поддержания физиологических функций. Исходно сам термин «malnutrition» («неправильное питание») должен был объединить пациентов как с недостаточным (undernutrition), так и с избыточным питанием (overnutrition), но понятие «malnutrition» чаще используется как синоним «undernutrition» и применяется по отношению к пациентам, страдающим различной степенью белково-энергетической недостаточности (БЭН). В соответствии с современным определением Американского сообщества по парентеральному и энтеральному питанию (ASPEN), недостаточность питания трактуется как «дисбаланс между потребностью в пищевых веществах и их поступлением в организм ребенка, следствием чего является накопительный дефицит энергии, белка и микронутриентов и, как результат, нарушение роста и развития ребенка, а также неблагоприятный исход ряда заболеваний» [1]. Действующий отечественный клинический протокол «Организация лечебного питания при БЭН (детское население)» содержит следующее определение: БЭН − это алиментарно-зависимое состояние, вызванное достаточным по длительности и/или интенсивности преимущественно белковым и/или энергетическим голоданием, проявляющееся дефицитом массы тела и/или роста и комплексным нарушением гомеостаза в виде изменения основных метаболических процессов, водно-электролитного дисбаланса, изменения состава тела, нарушения нервной регуляции, эндокринного дисбаланса, угнетения иммунной системы, дисфункции желудочно-кишечного тракта и других органов и систем [1]. Нутритивный (пищевой) статус − это состояние питания и здоровья ребенка, которое отражает влияние потребления и утилизации пищевых веществ, проявляющееся объективными параметрами тела, его биологических сред и компонентов [2].

Цель работы: обобщить существующие данные по диагностике белково-энергетической недостаточности у детей, представленные в открытых источниках.

Материалы и методы. Проанализированы результаты поисковых запросов открытых источниках по вопросам диагностики белково-энергетической недостаточности.

Результаты и их обсуждение. Методы оценки состояния питания делятся на клинические (жалобы, анамнез настоящего заболевания, анамнез жизни, анализ фактического питания); антропометрические; лабораторные; инструментальные [3].

При анализе анамнеза следует обратить внимание на приверженность какому-либо типу питания, выраженную избирательность в пище, прием лекарственных препаратов (слабительные препараты, диуретики, витамины), социальный анамнез. В перечне жалоб у детей с БЭН могут иметь место извращения вкуса, боли и вздутие в животе, мышечные боли и подергивания, судороги, повышенная утомляемость, снижение академической успеваемости, общая слабость [3].

При физикальном осмотре можно выявить выпадение волос, кератомаляцию, изменение состояния зубов, петехии, гепатомегалию, отеки, функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта [3].

По очередности применения методы оценки нутритивного статуса распределяются следующим образом [2]:

1) базовая оценка (оценка первой линии): клинический осмотр, антропометрия, анализ фактического питания [4];

2) оценка второй линии (по медицинским показаниям): клинический анализ крови, биохимический анализ крови;

3) дополнительные методы исследований (по медицинским показаниям): оценка состава тела (рентгеновская денситометрия, бодиимпедансометрия), иммунологические показатели, функциональные тесты и др.

Для того, чтобы корректно оценить физическое развитие, следует правильно выполнить антропометрию и проанализировать полученные результаты. Антропометрию должен проводить обученный специалист. Измерение длины тела рекомендовано проводить 3 раза и рассчитывать среднее арифметическое значение полученных результатов. ВОЗ разработаны памятки по технике антропометрии, например, «Измерение массы и длины тела/роста ребенка» (https://www.who.int/childgrowth/training/jobaid_weighting_ru.pdf.).

Для детей со скелетными деформациями, когда измерить длину тела по стандартной методике не представляется возможным, ее рассчитывают по формулам. Для этого следует измерять длину менее деформированной конечности. Существует несколько формул:

1) по длине плеча (для мальчиков и девочек до 12 лет):
длина тела (см) = 4,35 * длина плеча + 21,8;

2) по длине голени (для мальчиков и девочек до 12 лет):
длина тела (см) = 3,26 * длина голени + 30,8;

3) по длине предплечья (пациенты 5–18 лет):
мальчики: длина тела (см) = 4,605 * длина предплечья + 1,308 *возраст (года) + 28,003;
девочки: длина тела (см) = 4,459 * длина предплечья + 1,315 * возраст (года) + 31,485;

4) по высоте колена (мальчики и девочки до 12 лет):
длина тела (см) = 2,69 * высота колена (см) + 24,2;

5) по высоте колена (мальчики и девочки до 12 лет):

мальчики: длина тела (см) = 2,22 * высота колена (см) + 40,54;
девочки: длина тела (см) = 2,15 * высота колена (см) + 43,21.

В ряде случаев масса тела не отражает реального состояния питания (например, у детей с выраженными отеками, асцитом, гидроцефалией, новообразованием большого размера). В этих случаях можно опираться на значения окружности плеча, толщины кожно-жировой складки над трицепсом [1].

Для скрининга мальнутриции предложено ориентироваться на 2 показателя: окружность плеча к возрасту и масса тела к возрасту [5].

Для оценки физического развития ребенка полученные данные антропометрии сравнивают со стандартами для соответствующей возрастно-половой группы. В Республике Беларусь в качестве эталонных значений используются стандарты (нормы) роста и развития детей ВОЗ и стандарты, приведенные в Инструкции по применению «Центильные характеристики антропометрических и лабораторных показателей у детей в современный период» (2009 г.) [1].

Отдельного внимания требует оценка физического развития детей с генетическими синдромами, для фенотипа которых характерны низкорослость, малая масса тела. В таких случаях рекомендовано применять соматограммы для данного заболевания [6]. В мировой клинической практике применяются специальные шкалы для детей с синдромом Дауна, Шерешевского-Тернера, ахондроплазией и др. Шкалы для детей с синдромом Дауна представлены также в открытом доступе на сайте CDC (Центр по профилактике и контролю заболеваний), доступны по ссылке https://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/downsyndrome/growth-charts.html.

Оценка физического развития недоношенных детей имеет несколько особенностей. Во-первых, применяются специальные шкалы для недоношенных (шкалы T.R.Fenton (2013г.) [1] и INTERGROWTH-21ST). Во-вторых, для работы с этими шкалами используется постконцептуальный возраст. При использовании шкал T.R.Fenton на горизонтальной оси располагается постконцептуальный возраст. Эта шкала позволяет проводить оценку массы тела, длины тела и окружности головы ребенка в возрасте до 50 недель постконцептуального возраста Средние показатели физического развития располагаются в коридоре от 10-го до 90-го центиля шкалы T.R.Fenton [1]. Разработан онлайн-калькулятор PediTools, использующий данные T.R.Fenton. Он доступен по ссылке: peditools.org/fenton2013. Проект INTERGROWTH-21ST предлагает стандарты постнатального роста для недоношенных детей с 27 до 64 недель постконцептуального возраста. Доступны центили и Z-scores по массе, длине тела и окружности головы, а также онлайн-версия (https://intergrowth21.tghn.org/postnatal-growth-preterm-infants/). Ребенка старше 64 недель постконцептуального возраста рекомендуется оценивать по нормам роста детей ВОЗ, в том числе − ВОЗ Anthro (аналогично алгоритму действий, который был рассмотрен при обсуждении шкалы T.R.Fenton). Таблицы INTERGROWTH-21ST доступны по ссылке https://intergrowth21.tghn.org/fetal-growth/#fg1. Таблицы INTERGROWTH-21ST разработаны для европейской популяции. Шкала T.R.Fenton, разработанная для популяции США, успешно используется во многих странах мира. Пристального внимания требуют маловесные и крупные к сроку гестации дети, так как у них выше риск заболеваний и смертности. Международное рандомизированное клиническое исследование CONCEPTT доказало, что для оценки физического развития недоношенных от матерей с сахарным диабетом 1 типа следует использовать шкалы INTERGROWTH-21ST, так как шкалы ВОЗ не позволяют провести адекватную оценку.

Это связано с тем, что около 50 % детей от женщин с сахарным диабетом 1 типа рождаются крупновесными, это справедливо и для недоношенных [8].

Для оценки фактического питания в практике чаще применяется метод 24-часового воспроизведения питания, когда родители предоставляют дневник фактического питания, где они точно отражают все приемы пищи. Для ребенка на грудном вскармливании важно уточнить частоту и длительность кормлений, в том числе − корректность техники прикладывания, наличие докорма и прикормов. В случае использования смесей − выясняется способ их разведения [2].

Лабораторные методы исследования. Определяемые в *общеклиническом анализе крови у*ровень гемоглобина, гематокрит, средний объем эритроцита и средняя концентрация гемоглобина в эритроците могут использоваться как дополнительные критерии в оценке пищевого статуса. Для оценки обеспеченности железом корректнее ориентироваться на содержание гемоглобина в ретикулоцитах, уровень ферритина [2].

При БЭН происходит снижение абсолютного числа лимфоцитов в периферической крови. Определение их уровня предложено в качестве скрининга висцерального пула белка при отсутствии активного воспаления. Количество лимфоцитов 900–1500 клеток/мл свидетельствует о БЭН средней степени тяжести, менее 900 − о тяжелой. После купирования БЭН число лимфоцитов нормализуется, а функции лейкоцитов, секреция антител и белков системы комплемента могут страдать [3].

При оценке белкового обмена и непрямой оценки пищевого статуса, кроме белков (альбумин, преальбумин (транстиретин), трансферрин) [3], учитывается и экскреция мочевины [2]. По поводу белков доказано, что они не столько отражают состояние питания, сколько связаны с воспалением и, таким образом, являются компонентом оценки нутриционного риска. Например, низкий уровень висцерального белка может иметь место у хорошо питающегося человека, поступившего в отделение интенсивной терапии после травмы. У этого пациента нет истощения, но имеет место гиперметаболический и гиперкатаболический синдром; истощение может развиться при условии отсутствии адекватного раннего энтерального и/или парентерального питания [9].

ASPEN предложило пересмотреть подход к клинической роли белков:

− сывороточный альбумин и преальбумин не являются диагностическими критериями недоедания;

− сывороточный альбумин и преальбумин не служат достоверными косвенными показателями общего белка тела или общей мышечной массы и не должны использоваться в качестве маркеров питания;

− концентрации альбумина и преальбумина в сыворотке снижены при воспалении, независимо от основного статуса питания;

− снижение сывороточного альбумина и преальбумина рассматривается как маркер воспаления, связанный нутритивным риском (риском развития недостаточности питания и/или неблагоприятных клинических исходов при отсутствии нутритивной поддержки);

− роль сывороточного альбумина и преальбумина в оценке эффективности нутритивной поддержки пересматривается: их нормализация может указывать на купирование воспаления, снижение риска нарушений питания, переход к анаболизму или потенциально более низкие потребности в калориях и белке [9].

Работа с пациентом с БЭН требует тщательного анализа возможных причин ее развития.

Выделяют следующие группы этиологических факторов БЭН [1]:

1) недостаточное (по сравнению с индивидуальными потребностями ребенка) потребление пищи: алиментарное недоедание, нарушение жевания и глотания при неврологических и психических заболеваниях, аномалии развития, травмы, опухоли челюстно-лицевой области, органов пищеварения;

2) нарушения пищеварения и всасывания нутриентов (воспалительные заболевания кишечника, целиакия, синдром короткой кишки, муковисцидоз, энтеропатии, иммунодефицитные состояния, лимфангиоэктазия, хлоридная диарея, пороки развития кишечника и др.);

3) потеря нутриентов, например, при заболеваниях органов пищеварения, почек, большой площади раневой поверхности (нефротический синдром, профузная диарея, неукротимая рвота, кишечные свищи, ожоги);

4) синдром гиперметаболизма и гиперкатаболизма (синдром системного воспалительного ответа, гемато- и онкозаболевания, печеночная недостаточность, печеночная и почечная недостаточность и др.).

Американская академия педиатрии выделяет 2 группы факторов развития БЭН:

1) медицинские (анкилоглоссия (короткая уздечка языка), заболевания ротовой полости, кариес, недоношенность, гастроэзофагеальный рефлюкс, детский церебральный паралич, трисомия по 21-й хромосоме, расстройства аутистического спектра);

2) психосоциальные (нарушение техники вскармливания, неправильное использование средств для кормления ребенка с расщелиной верхней губы и твердого неба до оперативного лечения, стрессовые ситуации в семье, случаи жестокого обращения с детьми в семье, отсутствие навыков воспитания детей в семье, послеродовая депрессия родителей, низкая финансовая обеспеченность семьи, социальная изоляция матери или другого лица, ухаживающего за ребенком, равнодушие к ребенку, вероисповедание, ограничивающее прием некоторых продуктов питания) [11].

Кроме того, к факторам риска БЭН у детей следует отнести:

1) невозможность обеспечить пищевой рацион на 60–80 % от индивидуальной суточной потребности:

− детям до 1 года – более 3 дней;

− детям младшего возраста – более 5 дней;

− детям старшего возраста – более 10 дней;

2) общая суммарная длительность времени кормления более 4–6 часов в сутки [1].

В англоязычной медицинской литературе широко используется термин «FTT» (Failure to Thrive – «неспособность процветать») для обозначения детей с низкими темпами физического развития [11]. Критерии FTT [11]:

1) индекс массы тела /возраст <5 центиля;

2) длина тела/возраст <5 центиля;

3) масса тела/возраст <5 центиля;

4) масса тела/длина тела <5 центиля;

5) масса тела <75 % медианы «масса тела/возраст»;

6) масса тела <75 % медианы «масса тела/длина тела».

Сформулированы показания для обследования ребенка в случае недостаточных массо-ростовых прибавок (с FTT), так называемые «симптомы тревоги»:

1) симптомы врожденного порока сердца, сердечной недостаточности: шум, отеки, набухание яремных вен;
2) сочетание задержки физического и нервно-психического развития;
3) дизморфии;
4) недостаточные прибавки массы тела при адекватном калораже пищи;
5) органомегалия или лимфаденопатия;
6) повторные или тяжелые респираторные инфекции, инфекции мочевой системы, заболевания кожи и слизистых оболочек инфекционной природы;
7) повторные рвоты, диарея, дегидратация [11].

В дифференциально-диагностический ряд причин низкого физического развития, низких темпов роста также входят ВИЧ-инфекция, первичные иммунодефицитные состояния. Выявление у ребенка отклонения от ожидаемых темпов физического и нервно-психического развития является основанием для направления ребенка и его семьи для медико-генетического консультирования. Отсутствие эмоциональной привязанности между детьми и родителями указывает на переживаемую депрессию, стрессы. Наличие сыпи, кровоподтеков требует исключения, соответственно, инфекционных и аллергических заболеваний, жестокого обращения с ребенком. Детей с низким физическим развитием следует рассматривать как группу высокого риска. Для диагностики недостаточного питания рекомендовано использовать 2 показателя: масса тела/возраст, окружность плеча (Z-score) [5].

При острой БЭН отмечается дефицит массы, а при хронической − длины тела. ВОЗ/ЮНИСЕФ предлагают для диагностики острой БЭН тяжелой степени у детей в возрасте 6–60 месяцев опираться на следующие критерии:

− отношение масса тела/длина тела <-3 Z-score,
− окружность середины плеча ≤115 мм,
− наличие алиментарного («голодного», белкового) отека [1].

Национальный центр статистики здравоохранения США (NCHS) предлагает считать состояние хроническим, если оно длится 3 месяца и более. Хроническое состояние может способствовать острому заболеванию точно так же, как острое заболевание может переходить в хроническую форму при отсутствии медицинских вмешательств [1]. Академией питания и диететики совместно с ASPEN разработаны индикаторы, по которым можно выделить нарушение питания у ребенка, если есть результаты только 1 антропометрии (таблица 1) или нескольких осмотров (2 и более измерений) в динамике (таблица 2).

Таблица 1− Первичные индикаторы недостаточности питания у детей (1 измерение) [10]

Параметр	Легкая недостаточность питания	Умеренная недостаточность питания	Тяжелая недостаточность питания
Масса тела/длина тела, Z-score	от -1 до -1,9	от -2 до -2,9	от -3 и менее
Индекс массы тела/возраст, Z-score	от -1 до -1,9	от -2 до -2,9	от -3 и менее
Окружность середины плеча, Z-score	от -1 до -1,9	от -2 до -2,9	от -3 и менее

Таблица 2 − Первичные индикаторы недостаточности питания у детей (измерения в динамике) [10]

Параметр	Легкая недостаточность питания	Умеренная недостаточность питания	Тяжелая недостаточность питания
Темп прибавки массы тела (дети до 2 лет)	<75 % ожидаемой прибавки	<50 % ожидаемой прибавки	<25 % ожидаемой прибавки
Потеря массы тела (пациенты 2–20 лет)	5 % обычной массы тела	7,5 % обычной массы тела	10 % обычной массы тела
Снижение соотношения масса/длина тела, Z-score	снижение на 1 Z-score	снижение на 2 Z-score	снижение на 3 Z-score
Недостаточное потребление питательных веществ	потребление 51–75 % расчетного количества энергии и белка	потребление 26–50 % расчетного количества энергии и белка	потребление <25 % расчетного количества энергии и белка

Согласно рекомендациям Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания (ESPGHAN), оценку нутритивного статуса у детей с неврологическими нарушениями нельзя ограничивать только анализом массы и длины тела, рекомендовано учитывать результаты денситометрии и обеспеченности микронутриентами (витамин D, железо, кальций, фосфор). Недостаточность питания у пациентов с детским церебральным параличом может быть констатирована при наличии хотя бы одного из «красных флагов»:

− Z-score масса тела/возраст <-2;

− толщина кожной складки над трицепсом менее 10-го центиля по отношению к возрасту и полу;

− длина окружности середины плеча менее10-го центиля;

− отсутствие прибавки в массе и/или отсутствие динамики длины тела;

− клинические симптомы недостаточности питания, такие как сухость кожных покровов, наличие пролежней у малоподвижных пациентов с детским церебральным параличом и плохое периферическое кровоснабжение [13].

Соматограммы для пациентов **с** детским церебральным параличом доступны по ссылке https://www.lifeexpectancy.org/articles/NewGrowthCharts/All.pdf. Однако ESPGHAN не рекомендует для широкого применения специальные шкалы для детей с детским церебральным параличом, в связи с разнородностью данных, которые лежат в их основе [13].

Заключение. Коррекция БЭН – длительный и непростой процесс. Отсроченные неблагоприятные исходы как для соматического здоровья, так и для академической успеваемости во многом определяют прогноз для пациента: возможность получения образования, приобретения профессии, трудоустройства. Это подчеркивает актуальность работы по своевременной диагностике и дифференциальной диагностике этой патологии. Для своевременной диагностики необходимо использование адекватным стандартов антропометрии (шкалы для специфического заболевания). Дальнейшее проведение крупномасштабных исследований для оценки доступности, обоснованности и надежности действующих подходов в диагностике недостаточности питания, а также валидации существующих подходов для различных когорт пациентов может привести к изменению существующих алгоритмов.

Литература

1. Захарова, И.Н. Недостаточность питания в практике педиатра: дифференциальная диагностика и возможности нутритивной поддержки / И.Н. Захарова, Ю.А. Дмитриева, Н.Г. Сугян, М.А. Симакова // Медицинский совет. − 2019. − №2. − С. 200−208.
2. Клинический протокол «Организация лечебного питания при белково-энергетической недостаточности (детское население)», утв. Постановлением М-ва здравоохранения Респ.Беларусь от 20.12 2017 №109.
3. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации, 2019 [Electronic resource] – Mode of access:https://www.pediatr-russia.ru/information/dokumenty/other-docs/nacprog1year_2019.pdf. – Date of access: 10.10.2022.
4. Парентеральное и энтеральное питание детей: практические рекомендации / под ред. Ю.В. Ерпулёвой, А.И. Чубаровой, О.Л. Чугуновой. − М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. − 304 с.
5. Программа оптимизации питания детей в возрасте от 1 года до 3 лет в Российской Федерации: методические рекомендации / ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. − М., 2019. − 36 с.
6. Thurstans, S. The relationship between wasting and stunting in young children: A systematic review / S. Thurstans, N. Sessions, C. Dolan, K. Sadler, B. Cichon, S. Isanaka, D. Roberfroid, H. Stobaugh, P. Webb, T. Khara // Matern Child Nutr. − 2022. − doi: 10.1111/mcn.13246.
7. Клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов с эндокринологическими заболеваниями (детское население)», утв. Постановлением М-ва здравоохра нения Респ. Беларусь от 23.08.2019 №90.
8. Недоношенные дети: причины, последствия, прогноз / Е.В. Михалев [и др.]; под ред. Е.В. Михалева. – Красноярск: Город, 2016. – 127 с.
9. Which growth standards should be used to identify large- and small-for-gestational age infants of mothers with type 1 diabetes? A pre-specified analysis of the CONCEPTT trial. / Meek CL. [et al.] // BMC Pregnancy Childbirth. – 2021. − № 21(1). − 96. − doi: 10.1186/s12884-021-03554-6.
10. Evans, D.C. ASPEN Malnutrition Committee. The Use of Visceral Proteins as Nutrition Markers: An ASPEN Position Paper/ D.C. Evans, M.R. Corkins, A. Malone, S. Miller, K.M. Mogensen, P. Guenter, G.L. Jensen // Nutr Clin Pract. − 2021. − № 36(1). − P. 22−28. − doi: 10.1002/ncp.10588.
11. Mogensen, K.M. Academy of Nutrition and Dietetics / American Society for Parenteral and Enteral Nutrition Consensus Malnutrition Characteristics: Usability and Association With Outcomes / K.M. Mogensen, A. Malone, P. Becker, S. Cutrell, L. Frank, K. Gonzales, L. Hudson, S. Miller, P. Guenter // Nutr Clin Pract. − 2019. − №34(5). − PP. 657−665. − doi: 10.1002/ncp.10310.
12. Cole, S.Z., Lanham, J.S. Failure to Thrive: An Update / S.Z. Cole, J.S. Lanham // Am Fam Physician. – 2011. – 83(7). – P. 829–834.
13. Becker, P. Consensus statement of the Academy of Nutrition and Dietetics / American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: indicators recommended for the identification and documentation of pediatric malnutrition (undernutrition) / P. Becker, L.N. Carney, M.R. Corkins, J. Monczka, E. Smith, S.E. Smith, B.A. Spear, J.V. White // Nutr Clin Pract. −2015.−№ 30(1). − PP.147−161. − doi: 10.1177/0884533614557642.
14. Romano, C. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for the Evaluation and Treatment of Gastrointestinal and Nutritional Complications in Children With Neurological Impairment. / C. Romano, M. van Wynckel, J. Hulst, I. Broekaert, J. Bronsky, L. Dall'Oglio // J. Pediatr Gastroenterol Nutr. − 2017. − № 65. − PP. 242–264. − DOI: 10.1097/MPG.0000000000001646.

PAEDIATRIC MALNUTRITION DIAGNOSTIC PRINCIPLES IN CHILDREN

Nenartovich I.A.

Educational Institution «Belarusian State Medical University»,
Minsk, Republic of Belarus

The review summarizes various approaches to the diagnostic and differential diagnosis of malnutrition in children.

Keywords: children, malnutrition, nutrition.

Поступила 13.10.2023

УДК 616.831-07-053.32

НЕДОНОШЕННЫЕ ДЕТИ С НАРУШЕНИЯМИ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО СТАТУСА: ДИНАМИКА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

Никитченко Д.Ю, Девялтовская М.Г.

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

Резюме. Проведена оценка уровня психоневрологического развития и анализ результатов клинических, клинико-лабораторных, инструментальных исследований недоношенных новорожденных детей с нарушением церебрального статуса в возрасте 10–14 дней жизни и в 1 месяц скорригированого возраста. Диагноз энцефалопатия недоношенного установлен новорожденным младенцам в 100 % случаев. При нейросонографии выявлено, что у младенцев исследуемой группы преобладала незрелость головного мозга (90 %) и перивентрикулярный отек (70 %). Суммарная оценка психоневрологического развития у недоношенных новорожденных детей с нарушениями церебрального статуса в 1 месяц скорригированого возраста был равен 53,35 %±0,23 от возрастной нормы, что определяется как умеренное отставание в психоневрологическом развитии.

Ключевые слова: нарушение церебрального статуса, недоношенные дети, перинатальные поражения нервной системы.

Введение. В понятие нарушения церебрального статуса входят гипоксическая ишемическая энцефалопатия (ГИЭ) новорожденного, ишемия мозга, перивентрикулярные кисты (приобретенные) у новорожденного, церебральная лейкомаляция, церебральная депрессия и возбудимость у новорождённого [1]. Нарушения церебрального статуса имеют широкую распространенность в популяции. Неонатальная энцефалопатия является проблемой, которая приводит примерно к 700 000 смертей в год во всем мире среди доношенных и недоношенных младенцев и составляет 1–4 случая на 1000 детей [2]. В Республике Беларусь выросла выживаемость недоношенных детей, очень много внимания уделяется младенцам, родившимся с весом менее 1500 грамм. Младенцы, родившиеся с экстремально низкой массой тела (меньше 1000 грамм) и очень низкой массой тела (1000–1500 грамм), в течение первого года жизни имеют те или иные патологические состояния нервной системы. [2, 3] Данные состояния могут приводить к многочисленным неврологическим расстройствам, исходом которых может быть формирование детского церебрального паралича (ДЦП). ДЦП это заболевание, которое требует постоянного лечения и оказывает значительное влияние на качество жизни человека. У пациентов с ДЦП снижается качество жизни, способность к повседневной деятельности, появляются проблемы с мобильностью и проблемы с коммуникацией с другими людьми и семьей. При исследовании детей, перенесших ГИЭ легкой и среднетяжелой степени, которым проводилась терапевтическая гипотермия, не выявлено тяжелой патологии, однако у них наблюдалась тревожность и агрессивное поведение в двухлетнем возрасте [4] Ранняя диагностика и ранняя медицинская профилактика нарушений церебрального статуса позволяет использовать нейропластичность младенцев для улучшения исходов данных состояний [1, 5].

Нарушения церебрального статуса вследствие преждевременных родов или асфиксии – распространённое явление, однако ранняя диагностика достаточно сложна [1]. Нарушения церебрального статуса имеют различную этиологию. Такие факторы, как генетические, метаболические, пренатальные, перинатальные и постнатальные факторы, взаимодействуют, предотвращая, вызывая или усугубляя поражения нервной системы. Отсутствие единства подходов к диагностике и лечению нарушений церебрального статуса затрудняет диагностику и разработку монотерапии, поскольку маловероятно, что какое-либо одно вмешательство будет применимо во всех условиях. Растет интерес к комплексному подходу с использованием новейших методов диагностики [2, 6]. Автоматизация диагностики и мониторинга неврологических расстройств с использованием неинвазивных, экономически эффективных методов у пациента улучшает лечение перинатальных повреждений нервной системы и значительно повышает количество благоприятных исходов заболеваний. Кроме того, диагностические тесты можно было бы проводить в течение более длительного периода, что обеспечивало бы большую уверенность в прогнозе развития заболевания благодаря большей доступности данных. Такие базы данных могли бы помочь практикующим врачам своевременно точно диагностировать нарушение или задержку психоневрологического развития, а также облегчить мониторинг лечения [1,7,8].

Чтобы попытаться уменьшить последствия пропущенной или поздней диагностики, в последние десятилетия были предприняты значительные усилия по автоматизации диагностики и мониторинга заболеваний. Цель состоит в том, чтобы повысить точность и скорость диагностики, предоставляя медицинским работникам более качественную информацию, что приводит к улучшению процесса принятия решений и, в конечном счете, снижению нагрузки на медицинские службы [1, 8].

Цель работы: оценить уровень психоневрологического развития и результаты клинических, клинико-лабораторных, инструментальных исследований у недоношенных новорожденных детей с нарушением церебрального статуса.

Материалы и методы. Обследованы 30 недоношенных новорожденных детей, получивших лечение в педиатрических отделениях РНПЦ «Мать и дитя». Для оценки роста и развития новорожденных детей использовали основные антропометрические параметры: масса тела, длина тела, окружность головы и грудной клетки. Использованы данные лабораторных и инструментальных исследований, выполненных согласно отраслевым стандартам.

Для выполнения поставленных задач применялись следующие методы исследования: клинический (медицинский осмотр, оценка физического и нервно-психического развития), лабораторный метод: общий анализ крови, биохимический анализ крови; статистические методы.

Нейросонография выполнялась с помощью цифровой цветной ультразвуковой системы SonoScap S40Pro.

Уровень психоневрологического развития оценен согласно алгоритму, описанному в инструкции по применению «Алгоритм балльной оценки и программа комплексной коррекции психоневрологических нарушений у новорожденных детей», утвержденной Министерством здравоохранения 27.04.2007 [9].

Полученные результаты анализа клинических, клинико-лабораторных, инструментальных исследований в неонатальном периоде новорожденных недоношенных детей 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. Исследование и лечение новорожденных недоношенных детей с нарушениями церебрального статуса (P91) осуществлялось согласно клиническому протоколу «Оказание медицинской помощи в неонатологии», утвержденному приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 18.04.2022 г. № 34.

Критерии включения в исследование: дети белорусской популяции, родившиеся в сроке гестации от 22 до 36 недель.

Критерии исключения из исследования: пациенты с генетическими и хромосомными болезнями; младенцы, нуждающиеся в паллиативной помощи; дети с врожденными пороками развития; гемодинамически значимыми врожденными пороками сердечно-сосудистой системы.

Обследованы 30 недоношенных новорожденных детей, получивших лечение в педиатрических отделениях РНПЦ «Мать и дитя». Дети в 100 % случаев имели диагноз энцефалопатия недоношенного. Внутриутробная инфекция диагностирована у всех новорожденных детей с нарушениями церебрального статуса. Новорожденные в 73 % случаев имели врожденную пневмонию; в 47 % – инфекцию, специфичную для перинатального периода неуточненную; в 13 % - врожденный сепсис; в 13 % - синдром дыхательных расстройств.

Проведена оценка антропометрических показателей недоношенных новорожденных детей с нарушениями церебрального статуса (P91).

В таблице 1 представлен анализ антропометрических данных исследуемых недоношенных новорождённых детей с нарушениями церебрального статуса (P91).

Таблица 1 – Антропометрические показатели исследуемых недоношенных новорожденных детей с нарушениями церебрального статуса (P91)

Показатели	Исследуемая группа, n=30 M±SD (M_{min}, M_{max})
Гестационный возраст, нед.	29,48±3,87 (23, 36)
Масса тела при рождении, г	1337,72±868,67 (490, 4050)
Масса тела при выписке, г	2730,42±230,8 (2330, 4520)
Длина тела при рождении, см	35,5±5,9 (25, 42)
Окружность головы, см	27,35±4,22 (20, 34)
Окружность грудной клетки, см	24,5±5,07 (16, 30)

Примечания – M – среднее значение признака, SD – стандартное отклонение, M_{min}– минимальное значение, M_{max} – максимальное значение

Как видно из представленных данных, средний гестационный возраст пациентов исследуемой группы составил 29,48±3,87 недели. Средняя масса тела при рождении у пациентов равнялась 1337,72±868,67 граммов, что является очень низкой массой тела; при выписке с этапа выхаживания – 2730,42±230,8 граммов. Средние показатели роста,

окружности головы и окружности грудной клетки при рождении составили 35,5±5,9 см, 27,35±4,22 см, 24,5±5,07 см соответственно.

Проведен анализ результатов клинико-лабораторных исследований недоношенных в неонатальном периоде (таблица 2).

Таблица 2 – Данные общего анализа крови исследуемых пациентов, (M±SD)

Показатели общего анализа крови	Значения	
	Исследуемая группа, n=30 M±SD (Mmin, Mmax)	
	Возраст 10–14 дней	1 месяц скорригированого возраста
Лейкоциты, $\times 10^9$/л	16,05±7,9	10,95±2,62
Эритроциты, $\times 10^{12}$/л	4,06±0,91	3,61±0,64
Гемоглобин, г/л	141,45±37,8	111,52±17,47
Тромбоциты, $\times 10^9$/л	399,61±184,43	433,56±77,01

Исходя из представленных данных, можно отметить, что у большинства недоношенных новорожденных исследуемой группы в возрасте 10–14 дней отмечался лейкоцитоз – у 53 %. Уровень эритроцитов и гемоглобина был снижен у 27 % и 33 % пациентов соответственно. У 7 % пациентов из исследуемой группы снижен уровень тромбоцитов, у 33 % – повышен. К 1 месяцу скорригированого возраста лейкоцитоз отмечался только у 7 % детей, уровень тромбоцитов был повышен в 13 % случаев. Показатели общего анализа крови улучшились в динамике.

Исследованы показатели электролитов крови у детей в возрасте 10–14 дней (таблица 3).

Таблица 3 – Показатели электролитов крови исследуемых пациентов, (M±SD)

Показатель	Значения	
	Исследуемая группа, n=30 M±SD (M_{min}, M_{max})	
	Возраст 10–14 дней	1 месяц скорригированого возраста
Натрий, ммоль/л	138,9±5,9	138,7±5,35
Калий, ммоль/л	4,87±0,75	4,97±0,37
Кальций, ммоль/л	1,31±0,08	1,39±0,27

Средние показатели электролитов крови находились в пределах нормы. При детальном анализе полученных данных пациентов исследуемой группы установлено, что уровень натрия на 10–14 сутки жизни снижен у 7 % пациентов, повышен – у 7 %. К 1 месяцу скорригированого возраста у 13 % детей наблюдался повышенный уровень кальция.

Проанализированы результаты нейровизуализации недоношенных новорожденных детей (таблица 4).

Таблица 4 – Результаты нейровизуализации пациентов

Наименование исследования	Число детей, абс. (%)	
	Исследуемая группа 1-е сутки жизни	Исследуемая группа 1 месяц скорригированого возраста
Нейросонография	30 (100)	30 (100)
Незрелость	27 (90)	27 (90)
Асимметрия боковых желудочков без расширения	6 (20)	4 (13)
Асимметрия боковых желудочков с расширением	–	6 (20)
Перивентрикулярный отек	9 (30)	21 (70)
Субэпендимальная киста	–	3 (10)
Перивентрикулярная киста	6 (20)	15 (50)
Асимметрия передних рогов без расширения боковых желудочков	–	2 (7)
Расширение переднего субарахноидального пространства	–	3 (10)
Расширение передних рогов боковых желудочков	–	6 (20)
Кисты сосудистого сплетения	–	6 (20)

При нейровизуализации различные изменения структур головного мозга наблюдались у 100 % пациентов. Ультразвуковое исследование головного мозга в первые сутки жизни показало наличие незрелости головного мозга (90 %), перивентрикулярного отека (30 %), асимметрии боковых желудочков с расширением (20 %), перивентрикулярные кисты (20 %). При проведении нейровизуализации на 1 месяце скорригированного возраста у детей выявлены: незрелость головного мозга (90 %) и перивентрикулярный отек (70 %), субэпендимальная киста (10 %); перивентрикулярная киста (50 %), кисты сосудистого сплетения (20 %), асимметрия боковых желудочков без расширения (13 %); асимметрия боковых желудочков с расширением (20 %), расширение передних рогов боковых желудочков мозга (20 %). На первом месяце скорригированого возраста у младенцев исследуемой группы преобладала незрелость головного мозга (90 %) и перивентрикулярный отек (70 %).

Проведена оценка уровня психоневрологического развития у недоношенных новорожденных детей с нарушением церебрального статуса в возрасте 1 месяца скорригированого возраста.

Использовалась шкала «Функциональная диагностика психоневрологического развития детей 1-го года жизни». В баллах оценивался уровень развития грубой моторики, тонкой моторики, перцепции, довербального и социального развития. Отставание в развитии относительно нормы на 50 % и более оценивалось как выраженное; от 50 до 25 % – умеренно выраженное; 25 % и менее – легкое.

Таблица 5 – Результаты оценки уровня психоневрологического развития исследуемых детей на первом месяце скорригированного возраста

Психоневрологическая функция	Уровень развития относительно возрастной нормы, %
Грубая моторика	46,19±0,24
Тонкая моторика	51,67±0,24
Перцепция	63,33±0,29
Довербальное развитие	61,67±0,29
Социальное развитие	76,67±0,32
Общий уровень психоневрологического развития	53,35±0,23

Общий уровень психоневрологического развития у недоношенных новорожденных детей с нарушениями церебрального статуса на первом месяце скорригированого возраста был равен 53±0,23 % от возрастной нормы, что определяется как умеренное отставание в психоневрологическом развитии. Умеренно выраженное отставание наблюдалось в развитии тонкой моторики, перцепции, довербальном развитии; легкое отставание – в социальном развитии, выраженное – в развитии грубой моторике.

Заключение. При исследовании 30 недоношенных новорожденных детей с нарушением церебрального статуса в возрасте 10–14 дней жизни и в 1 месяц скорригированого возраста выявлено, что диагноз энцефалопатия недоношенного установлен новорожденным младенцам в 100 % случаев. Внутриутробная инфекция диагностирована у 100 % детей с нарушениями церебрального статуса. Новорожденные в 73 % случаев имели врожденную пневмонию, в 47 % – инфекцию, специфичную для перинатального периода неуточненную, в 13 % - врожденный сепсис, в 13 % - синдром дыхательных расстройств.

Средний гестационный возраст пациентов исследуемой группы составил 29,48±3,87 недели. Средняя масса тела при рождении у пациентов равнялась 1337,72±868,67 граммов, что является очень низкой массой тела; при выписке с этапа выхаживания – 2730,42±230,8 граммов. Показатели роста, окружности головы и окружности грудной клетки при рождении составили 35,5±5,9 см, 27,35±4,22 см, 24,5±5,07 см соответственно.

У большинства недоношенных новорожденных исследуемой группы в возрасте 10–14 дней отмечался лейкоцитоз – у 53 %. К 1 месяцу скорригированого возраста лейкоцитоз отмечался только у 7 % детей. Показатели общего анализа крови улучшились в динамике.

При нейровизуализации различные изменения структур головного мозга наблюдались у 100 % пациентов. Ультразвуковое исследование головного мозга в первые сутки жизни показало наличие незрелости головного мозга (90 %), перивентрикулярного отека (30 %), асимметрии боковых желудочков с расширением (20 %), перивентрикулярные кисты (20 %). При проведении нейровизуализации на 1 месяце скорригированного возраста у детей выявлены: незрелость головного мозга (90 %) и перивентрикулярный отек (70 %), субэпендимальная киста (10 %); перивентрикулярная киста (50 %), кисты сосудистого сплетения (20 %), асимметрия боковых желудочков без расширения (13 %); асимметрия боковых желудочков

с расширением (20 %), расширение передних рогов боковых желудочков мозга (20 %). На первом месяце скорригированого возраста у младенцев исследуемой группы преобладала незрелость головного мозга (90 %) и перивентрикулярный отек (70 %).

Суммарная оценка психоневрологического развития у недоношенных новорожденных детей с нарушениями церебрального статуса на первом месяце скорригированого возраста была равна 53,35±0,23 % от возрастной нормы, что определяется как умеренное отставание в психоневрологическом развитии.

Литература

1. Turner, A. The Classification of Movement in Infants for the Autonomous Monitoring of Neurological Development / A. Turner, S. Hayes, D. Sharkey // Sensors (Basel). –2023. – Vol. 23 №10 – P. 4800.
2. Molloy, E.J. Newborn Brain Society Guidelines and Publications Committee. Neuroprotective therapies in the NICU in term infants: present and future / E.J. Molloy, M. El-Dib, S.E. Juul et all // Pediatr Res. – 2023. – Vol. 93 №7 – P. 1819–1827.
3. Девялтовская, М.Г. Недоношенные дети: клинико-лабораторные параллели / Д.А. Козловский, М.Г. Девялтовская, Н.В. Терешкович // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. Центр «Мать и дитя»; редкол.: С.А. Васильев, Е.А. Улезко. – Минск, 2022 – Вып. 15 – С. 336–340.
4. Álvarez-García, M. Mood disorders in children following neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy / M. Álvarez-García, I. Cuellar-Flores, P. Sierra-García et all // PLoS One. – 2022. – Vol. 17, №1.
5. Tooley, U.A. Environmental influences on the pace of brain development / U.A. Tooley, D.S. Bassett, A.P. Mackey // Nat Rev Neurosci. – 2021. – Vol. 22, №6– P. 372–384.
6. Guo, X. Early Diagnosis of Brain Injury in Premature Infants Based on Amplitude-Integrated EEG Scoring System / X. Guo, Y. Geng, L. Zhang et all // J Healthc Eng. – 2021. – doi: 10.1155/2021/6684818.
7. Ciceri, T. Geometric Reliability of Super-Resolution Reconstructed Images from Clinical Fetal MRI in the Second Trimester / T Ciceri, L Squarcina, A Pigoni et all // Neuroinformatics. – 2023. – Vol. 21 №3– P:549–563.
8. Ge, M. Combining Metagenomic Sequencing With Whole Exome Sequencing to Optimize Clinical Strategies in Neonates With a Suspected Central Nervous System Infection / M. Ge, M. Gan, K. Yan et all // Front Cell Infect Microbiol. – 2021. – Vol. 11:671109 – doi: 10.3389/fcimb.2021.671109.
9. Девялтовская, М.Г. Алгоритм балльной оценки и программа комплексной коррекции психоневрологических нарушений у новорожденных детей: инструкция по применению 096–1006: утв. М-вом здравоохранения 27.04.2007 г. / М.Г. Девялтовская, Б.Л. Елиневский // Современные методы диагностики, лечения и профилактики заболеваний: сб. инструкт.-метод. док. – Минск, 2007 – Вып. 8, Т. 5 – С. 96–108.

PREMATURE INFANTS WITH DISTURBANCES OF CEREBRAL STATUS OF NEWBORN: DYNAMICS OF CLINICAL AND LABORATORY INDICATORS

Nikitchanka D.Y., Devyaltovskaya M.G.

State institution «Republican Scientific and Practical Centre «Mother and Child», Minsk, Republic of Belarus

The assessment of the level of neuropsychiatric development and analysis of the results of clinical, clinical, laboratory, instrumental studies in premature infants with disturbances of cerebral status at the age of 10–14 days of life and at 1 month of the adjusted age of life were carried out. The diagnosis of encephalopathy of prematurity was established in premature newborn infants in 100 % of cases Neurosonography revealed that immaturity of the brain (90 %) and periventricular edema (70 %) prevailed in infants of the study group.

The total assessment of neuropsychiatric development in premature infants with disturbances of cerebral status in 1 month of the adjusted age of life was equal to 53 % of the age norm, which is defined as a moderate lag in neuropsychiatric development.

Keywords: disturbances of cerebral status of newborn, premature infants, perinatal lesions of the nervous system.

Поступила 12.10.2023

УДК 616-053.31-056.5-007

ФАКТОРЫ РИСКА РОЖДЕНИЯ МАЛОВЕСНЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ К СРОКУ ГЕСТАЦИИ

Омирзак А.А., Мырзагулов М.Т., Ыбрай А.А., Кизатова С.Т.

НАО «Медицинский университет Караганды»,
Караганда, Республкика Казахстан

Резюме: Нами определены наиболее значимые факторы риска развития маловесных новорожденных детей на основании ретроспективного анализа историй развития новорожденных, рожденных в областном перинатальном центре №2 г. Караганды за 2020–2022 гг. Использованы данные о живорожденных доношенных детях от одноплодной беременности. Проведенный анализ показал, что факторами риска маловесных новорожденных к сроку гестации являлись комплексное воздействие таких факторов как: внутриутробная гипоксия плода, внутриутробные инфекции и соматические заболевания матери.

Ключевые слова: маловесные дети; факторы риска, новорожденные.

Введение. Охрана здоровья новорожденного ребенка – одна из наиболее актуальных задач современной медицины. Особую группу среди новорожденных занимают маловесные дети, составляющие группу высокого риска по заболеваемости и смертности.

Согласно клиническим протоколам (Юнисеф, 2010), маловесный ребенок – это новорожденный ребенок с массой тела менее 2500 г. К этой категории новорожденных относятся:

– новорожденные с малой массой тела – менее 2500 г (2499–1500 г):

– новорожденные с очень малой массой тела – менее 1500 г (1499–1000 г);

– младенцы с чрезвычайно малой массой тела при рождении – менее 1000 г (999–500 г) [1, 2].

По отношению к гестационному возрасту, среди маловесных детей различают недоношенных и доношенных детей.

Новорожденный с массой менее 10-го процентиля расценивается как малый («маловесный») для гестационного возраста (коды Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) P05.0, P05.1, P05.9, относящиеся к группе P05 «замедленный рост и недостаточность питания плода») [1]. Диагнозы «задержка роста»

и «гипотрофия» различных степеней для новорожденных, не используются в официальной отчетной документации и статистике.

По данным ВОЗ, доля таких детей среди новорожденных составляет от 5 до 16 %. В развитых западных странах рождение маловесных детей регистрируется в 4–12 % случаев всех родов, а в Казахстане ежегодно рождаются 20 000 маловесных детей. Перинатальная смертность маловесных детей в 6–10 раз выше, чем новорожденных с нормальной массой тела, а перинатальная заболеваемость составляет от 70 до 80 % и является важной социальной и экономической проблемой для государства в связи с высокими затратами на выхаживание, реабилитацию и социальную адаптацию таких детей [3, 4].

Маловесные новорожденные имеют повышенные риски неонатальной гибели, риски развития ранних осложнений с необходимостью госпитализации ребенка в отделения реанимации и интенсивной терапии [5], поздних кардиоваскулярных, неврологических, офтальмологических и эндокринных осложнений [6, 7], приводящих к снижению качества и сокращению продолжительности предстоящей жизни [8, 9, 10].

Цель: определить наиболее значимые факторы риска развития маловесных новорожденных детей.

Материалы и методы. Нами проведен ретроспективный анализ историй развития новорожденных, рожденных в областном перинатальном центре №2 г. Караганды за 2020-2022 гг. Использованы данные о живорожденных доношенных детях от одноплодной беременности. Основную группу составили 100 новорожденных маловесных для срока гестации и контрольная группа – 50 новорожденных соответствующих гестационному возрасту.

В работе были использованы клинико-лабораторные, инструментальные, статистические методы исследования. Выбор использованных в работе методов исследования определялся в соответствии с отраслевыми стандартами обследования в акушерстве, рекомендациями по лабораторной диагностике и статистическим исследованиям.

Результаты и их обсуждение. Нами был проведен тщательный анализ акушерского анамнеза матерей, течения беременности и родов. Возрастной состав матерей обследованных новорожденных имел некоторые различия. Так, матери основной группы были значительно моложе, и их средний возраст составил 20,7±2,3 лет, а во второй группе 31,1±5,4 лет.

Средний срок гестации в основной группе составил 38,0±0,7 нед, 39,2±0,8 нед − в контрольной. Масса тела детей основной группы при рождении составила 2425,8±199,1 г, в контрольной − 3288,6±228,1

Среди маловесных к сроку гестации новорожденные ниже 10 перцентиля составили 72 %, ниже 3 перцентиля 28 % детей основной группы.

Результаты исследования показали, что в основной группе женщин чаще выявлялся отягощенный акушерский анамнез, искусственные аборты были у 48 % женщин против 24 % в группе контроля; самопроизвольные выкидыши составили 40 % против 28 % в группе контроля; неразвивающаяся беременность 32 % против 8 % в контрольной группе; мертворождений 13 % случаев против 4 % группе контроля; случаи смерти предыдущих детей в периоде новорожденности у 10 %, в группе контроля 0 %. Данные акушерского анамнеза позволяют сделать о низком индексе здоровья матерей основной группы.

Учитывая особенности течения беременности матерей основной группы, выявили факторы риска маловесных новорожденных такие как: хроническая внутриутробная гипоксия у 56 % матерей основной группы против 14 % в контрольной группе, которая проявлялась в виде фетоплацентарной недостаточности у 40 % против 20 % в контрольной, обвитием пуповины у 70 % против 44 % в группе контроля. Инфекционный фактор проявлялся инфекцией мочеполовой системы у 60 % против 14 % в контрольной группе; ранним излитием околоплодных вод у 35 % против 18 % в контрольной группе; многоводием в 32 % случаев против 8 % в контрольной группе.

Кесарево сечение были в плановом порядке в 44 % случаях (28 случаев из-за тазового предлежания; 16 случаев по поводу 2 и более рубцов на матке) в основной группе, у 10 % женщин контрольной группы.

Бактериальная инфекция была диагностирована в 19 % случаев матерей основной группы и у 16 % в контрольной группе. 3 % женщин основной группы перенесли острую бактериальную инфекцию в первом и во втором триместре и были пролечены.

TORCH- инфекция в основной группе была зарегистрирована у 32 % женщин и у 6 % женщин контрольной группы. Острую респираторную инфекцию в первом триместре перенесли 5 % женщин основной группы и 2 % в контрольной, в течении второго триместра – 7 % женщин основной группы и 4 % женщин контрольной группы, в третьем триместре – 3 % женщин основной группы перенесли острую инфекцию и 0 % в контрольной группе. Все женщины, перенесшие острую респираторную инфекцию, были пролечены.

Соматические заболевания матери выявлены у 12 % в основной группе против 6 % в контрольной группе, представленные артериальной гипертензией и заболеванием органов мочевой системы.

В ходе анализа было отмечено несколько факторов риска у матерей основной группы.

55,6 % женщин основной группы были госпитализированы и пролечены в 1 триместре, во 2 триместре – 38,6 % женщин, а в 3 триместре – 17 % женщин, 27,2 % женщин отказались от госпитализации и лечения.

В то время как в контрольной группе количество тех же факторов риска составило 28 %, 34 % и 0 % соответственно.

Необследованными остались 13 % в основной группе и 2 % матерей в контрольной группе.

Таким образом, факторами риска маловесных новорожденных к сроку гестации являлись комплексное воздействие таких факторов как: внутриутробная гипоксия плода, внутриутробные инфекции и соматические заболевания матери.

Заключение. Своевременное определение риска может значительно снизить частоту перинатальных осложнений, это диктует необходимость тщательного подхода к ведению данного контингента беременных, динамическое наблюдение за плодом.

Доношенные младенцы, рожденные маловесными к сроку гестации, характеризуются высоким риском развития отклонений на первом году жизни, что обосновывает необходимость тщательного мониторинга состояния здоровья у данной категории детей с оптимальной организацией структуры питания, проведением необходимой коррекции рационов, назначением лечебно-оздоровительных мероприятий.

Литература

1. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра. [Электронный ресурс] – Принята 43-й Всемирной Ассамблеей Здравоохранения с изменениями и дополнениями Всемирной Организации Здравоохранения 1990–2020 гг. – Режим доступа: https://mkb-10.com.

2. Алтынбаева, Г.Б. Современные представления о рождении детей с малым весом, оценка их развития / Г.Б. Алтынбаева, Н.С. Божбанбаева, И.М. Адильбекова, С.С. Жексенғұл / Вестник КазНМУ. – №1. – 2017. – С. 185–187.

3. Chiossi, G. Customized vs population-based growth charts to identify neonates at risk of adverse outcome: systematic review and Bayesian meta-analysis of observational studies / G. Chiossi, C. Pedroza, M.M. Costantine, V.T. Truong, G. Gargano, G.R. Saade // Ultrasound in obstetrics & gynecology. – 2017. – Т. 50. – №. 2. – С. 156–166.

4. Cokyaman, T. Bronchopulmonary dysplasia frequency and risk factors in very low birth weight infants: A 3-year retrospective study / T. Cokyaman, S. Kavuncuoglu // Northern Clinics of Istanbul. – 2020. – Т. 7. – №. 2. – С. 124.

5. Vollmer, B. School age neurological and cognitive outcomes of fetal growth retardation or small for gestational age birth weight / B. Vollmer, C.J. Edmonds // Frontiers in Endocrinology. – 2019. – Т. 10. – С. 186.

6. Patey, O. Perinatal changes in cardiac geometry and function in growth-restricted fetuses at term / O. Patey, J.S. Carvalho, B. Thilaganathan // Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. – 2019. – Т. 53. – №. 5. – С. 655–662.

7. Ayras, O. High risk in the first-trimester combined screening: Long-term outcomes of the children / O. Ayras, P. Rahkola-Soisalo, M. Kaijomaa, M. Tikkanen, J. Paavonen, V. Stefanovic //European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. – 2019. – Т. 237. – С. 117–120.

8. Pylypjuk, C. Are false-positive maternal serum screens for fetal aneuploidy associated with adverse outcomes amongst singleton pregnancies globally? A systematic review and meta-analysis / C. Pylypjuk, J.M. Espino //Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. – 2019. – Т. 41. – №. 5. – С. 731.

9. Salomon, L.J. ISUOG Practice Guidelines: ultrasound assessment of fetal biometry and growth / L.J. Salomon, Z. Alfirevic, F. Da Silva Costa, R.L. Deter, F. Figueras, T. Ghi, P. Glanc, A. Khalil, W. Lee, R. Napolitano, A. Papageorghiou // Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. – 2019. – Т. 53. – №. 6. – С. 715–723.

10. Усынина, А.А. Факторы риска рождения детей, маловесных для гестационного возраста: исследование на основе Регистра родов Архангельской области. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского / А.А. Усынина, Г.Н. Чумакова, В.А. Постоев, И.О. Одланд, А.М. Гржибовский. – 2020; 99 (1): 32–39.

RISK FACTOR OF LOW-WEIGHT NEWBORN CHILDREN'S TERM GESTATION

Omirzak A.A., Myrzagulov M.T., Ybrai A.A., Kizatova S.T.

NAO «Medical University of Karaganda»,
Karaganda, Republic of Kazakhstan

Summary: We determined the most significant risk factor for the development of small newborns based on a retrospective analysis of the stories of the development of newborns born in the regional perinatal center #2. Karaganda for 2020–2022. Used data on live births of full-term children from singleton pregnancies. The conducted analysis showed that the risk factors for the birth of small children were complicated obstetric and gynecological history, complicated course of pregnancy and childbirth: fetoplacental insufficiency in 56 % of mothers of the main group against 14 % in the control group and infectious diseases of the mother in 32 % against 8 % in the control group (pathology of the urinary system and inflammatory diseases of the genital tract).

Keywords: small children; risk factors, newborns.

УДК 612.65:616-08-031.81]-053.32

ФАКТОРЫ РИСКА НАРУШЕНИЙ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ГЛУБОКО НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ НА ЭТАПЕ ВЫХАЖИВАНИЯ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

Парамонова Н.С. [1], Синица Л.Н., Козич А.А. [2], Прудилко К. Г. [3]

[1] Учреждение образования
«Гродненский государственный медицинский университет»,
[2] Учреждение здравоохранения «Гродненская областная детская больница»,
[3] Учреждение здравоохранения
«Городская клиническая больница скорой медицинской помощи г. Гродно»,
г. Гродно, Республика Беларусь

Резюме. Проведен анализ показателей физического развития (масса и длина тела) с учетом постконцептуального возраста 86 недоношенных детей, использованы специальные таблицы (Fenton preterm growth chart). Установлено, что уже при рождении половина детей из группы с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) и каждый третий ребенок с очень низкой массой тела (ОНМТ) имели показатели физического развития меньше 10 центили. Антенатальный период развития у преждевременно родившихся детей протекал на фоне неблагополучия в состоянии здоровья их матерей. Недоношенные дети в раннем возрасте имели сочетанную, тяжелую патологию, которая усугубляла состояние здоровья пациентов и соответственно влияла на темпы их физического развития. По завершению стационарного этапа выхаживания количество детей, имевших значительный дефицит массы тела, увеличилась до 76,0 % в группе детей с ЭНМТ. В группе с ОНМТ к моменту выписки из стационара их также стало больше – 62,0 %, что свидетельствует о негативном влиянии не только антенатальных факторов, но и постнатальных воздействиях на организм недоношенного ребенка.

Ключевые слова: недоношенные дети, физическое развитие, масса тела, длина тела, постконцептуальный возраст.

Введение. В условиях сложившейся неблагоприятной демографической ситуации и значительного ухудшения состояния здоровья женщин фертильного возраста особую актуальность приобретает сохранение жизни и здоровья каждого родившегося ребенка. Недоношенность представляет собой одну из важнейших проблем современного здравоохранения, так как вносит существенный вклад в показатели, отражающие степень общего благосостояния общества, такие как: младенческая и детская смертность, мертворождаемость, материнская смертность и средняя продолжительность жизни [1]. Такие факторы, как оптимизация оказания акушерской помощи, адекватное ведение респираторных проблем, улучшение контроля над инфекцией, привели к увеличению выживаемости недоношенных детей [2, 3]. Однако на современном этапе развития неонатологии целью выхаживания недоношенных детей является не только сохранение жизни новорожденному, но и полноценное развитие этих младенцев [4].

Качество жизни недоношенных детей зависит от множества факторов. Среди пренатальных – это гестационный возраст, степень зрелости и масса тела при рождении. Хроническими болезнями страдает до 70,0 % беременных женщин,

у многих во время беременности возникают острые заболевания; в структуре экстрагенитальной патологии ведущие позиции занимают анемия, артериальная гипер- и гипотензия, эндокринопатии, заболевания мочеполовой системы [3].

Любые пренатальные, интра- и постнатальные факторы, кажущиеся минимальными, могут привести к глубоким временным или постоянно развивающимся повреждениям в организме недоношенного. У этих детей могут диагностироваться отставание в физическом и психомоторном развитии, анемия, рахит, бронхолегочная дисплазии и др. заболевания органов дыхания, нарушения со стороны нервной системы и расстройства органов пищеварения [3–5]. При любых отклонениях в функционировании организма страдает физическое развитие ребенка, являющееся маркером как физического, так и психоневрологического неблагополучия в организме [4, 5].

Особенно подвержена воздействию внешних факторов группа детей, рожденные в сроке менее 33 недель и массой тела ниже 1500,0 г и особенно менее 1000,0 грамм [5, 6]. Это дети с очень низкой массой тела (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении.

Немаловажное значение имеют состояния, развивающиеся уже после рождения недоношенного ребенка. Среди наиболее частых заболеваний глубоко недоношенных детей, имеющих неблагоприятные последствия для здоровья, выделяют синдром дыхательных расстройств (64,0–83,0 %), кровоизлияния в желудочки мозга III–IV степени (27,0–37,0 %), открытый артериальный проток (34,0 %), сепсис (30,0–31,0 %), ретинопатию III–IV степени (33 %), некротизирующий энтероколит – 8,0 %, бронхолегочную дисплазию – 3,5–6,0 % [1, 2, 3, 4, 7].

Оптимальный рост и развитие являются главными целями в стратегии выхаживания детей с экстремально и очень низкой массой тела при рождении. За идеальную модель роста и развития недоношенного ребенка принимается внутриутробный рост и развитие плода, к достижению темпов которого стремятся при назначении питания [8, 9]. Антропометрические показатели новорожденного ребенка являются достаточно устойчивыми, генетические факторы в этом возрасте сказываются незначительно [6, 8]. Поэтому, даже сравнительно небольшие отклонения от среднестатистических показателей, как правило, свидетельствует о неблагополучии в состоянии новорожденного.

В результате недостаточного или избыточного поступления и/или усвоения питательных веществ развиваются патологические состояния – расстройства питания, которые характеризуются нарушением физического развития, метаболизма, иммунитета, морфофункционального состояния внутренних органов и систем организма [8, 10].

Среди множества средовых факторов, влияющих на скорость роста, наиболее важным является питание. Качественный и количественный дисбаланс питания приводит к недостаточности незаменимых аминокислот, витаминов, минеральных компонентов, что способствует задержке роста у детей. Голодание ребенка первых месяцев жизни тормозит нормальную пролиферативную активность клеток головного мозга, что приводит к уменьшению массы мозга со снижением его функциональных возможностей в последующем. У детей раннего возраста, особенно на первом году жизни, проявляется тесная взаимозависимость физического и нервно-психического развития [4, 8, 10].

Поскольку частота преждевременных родов не имеет тенденции к снижению, а успехи неонатальной реанимации позволяют выхаживать детей с ЭНМТ и ОНМТ

изучение закономерностей физического развития преждевременно родившихся детей представляется крайне важным и актуальным.

Цель работы: провести анализ антропометрических показателей (масса и длина тела) у недоношенных детей, рожденных с очень низкой (1000,0–1500,0 г) и экстремально низкой массой тела (менее 1000,0 г), с учетом гестационного и постконцептуального возраста и определить значимые факторы риска нарушений физического развития.

Методы и объекты. Оценены показатели физического развития (масса и длина тела) у 86 недоношенных детей, находившихся на лечении в УЗ «Гродненский областной клинический перинатальный центр» и в дальнейшем выхаживавшиеся в УЗ «Гродненская областная детская клиническая больница» в период с 2014 по 2021 годы. Возраст детей составлял от 0 мес. до 6 мес. Критериями включения новорожденных в исследование явились: гестационный возраст от 25 до 33 недель, масса тела при рождении от 500,0 до 1500,0 грамм.

Критерием невключения в исследование явились тяжелые врожденные заболевания и пороки развития, способные оказать существенное влияние на темпы выхаживания недоношенных детей.

Все дети были разделены на 2 группы: 1 группа – 21 ребенок с экстремально низкой массой тела (до 1000 грамм), 2 группа – 65 детей с очень низкой массой тела при рождении (1000 – 1500 грамм).

При проведении анализа медицинской документации оценены: состояние здоровья матери, наличие экстрагенитальной и генитальной патологии, акушерский и инфекционный анамнезы; особенности течения родов; клиническая характеристика ребенка (гестационный возраст, наличие и длительность респираторной и кислородотерапии и методы ее проведения, наличие сопутствующей и сочетанной патологии у новорожденных. Были проанализированы результаты общеклинических лабораторных обследований; иммуноферментного анализа (ИФА) и полимеразной цепной реакции (ПЦР) на TORCH-комплекс, результаты инструментальных исследований, в т. ч. электрокардиограммы (ЭКГ), эхокардиографии (ЭхоКГ), наличие фетальных коммуникаций, УЗИ органов брюшной полости и почек, нейросонография (НСГ), стандартное рентгенологическое исследование органов грудной клетки. В соответствии с постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 20 декабря 2017 г. № 109 об утверждении клинического протокола «Организация лечебного питания при белково-энергетической недостаточности» (детское население) оценка физического развития недоношенных новорожденных до 50-й недели постконцептуального возраста проводилась в соответствии с диаграммами Фентона.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием компьютерных программ «Statistica-10.0», Microsoft Excel 2010. Использовались методы непараметрической статистики. Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение. В результате анализа полученных данных установлено, частота экстрагенитальной и генитальной патологии, особенности акушерского и инфекционного анамнеза в обеих группах статистически значимо не различались. Средний возраст женщин составил в среднем 28,5 лет; большинство женщин проживают в городе – 81,1 %. У 18 из 86 женщин брак не был зарегистрирован (20,9 %).

Выяснилось, что у большинства женщин роды были первые, у 2 % – четвертые роды; более 4-х родов ни у одной женщины не было. Паритет родов отражен на рисунке 1.

Рисунок 1 – Паритет родов в исследуемой популяции

При анализе количества беременностей у женщин, родивших недоношенных детей с массой менее 1500,0 г установлено, что преобладала первая. Максимальное количество беременности было 7 – у 1 женщины.

Рисунок 2 – Распределение рожениц по количеству беременностей

По результатам проведенного анализа состояния здоровья женщин установлено, что только 22,0 % женщин не имели экстрагенитальной патологии, остальные 78,0 % женщин имели те или иные экстрагенитальные заболевания. Необходимо отметить, что 46,5 % женщин перенесли во время беременности острую респираторную инфекцию.

Артериальная гипертензия была выявлена у 3 (3,5 %) матерей, мочекаменная болезнь у 5 (5,8 %), хронический пиелонефрит у 8 (9,3 %), хронический тонзиллит у 4 (4,7 %), хронический гастрит у 7 (8,1 %). Среди эндокринной патологии преобладали избыточная масса тела (10,5 % женщин) и эндемический зоб (4,6 %). У 16 матерей обнаружены были другие экстрагенитальные заболевания: миопия, кариес, гепатоз беременных, нефроптоз, эпилепсия, нейросенсорная тугоухость, что составило 18,6 %.

Урогенитальные заболевания имели 35,4 % женщин. Выявлены: бактериальный и кандидозный кольпиты, эрозия шейки матки, урогенитальный герпес, уреаплазмоз,

хламидиоз, микоплазмоз, гарднерелез, миома матки. Структура заболеваемости отображена на рисунке 3.

Рисунок 3 – Структура урогенитальной патологии у матерей исследуемых детей

У женщин также имелась акушерская патология, среди которой были обнаружены: фетоплацентарная недостаточность, угроза выкидыша, отслойка плаценты, истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН). Результаты приведены в процентах на рисунке 4.

Рисунок 4 – Структура акушерской патологии у женщин, родивших глубоко недоношенных детей

Среди другой акушерской патологии были зарегистрированы такие состояния, как преэклампсия (1,2 % случаев), хориоамнионит (1,2 %), надрыв плодного пузыря (1,2 %), маточное кровотечение (2,3 %), краевое предлежание плаценты (2,3 %), плацента с петрификатами (2,3 %), тонкая плацента (2,3 %), обвитие пуповиной (4,7 %), ЗВУР (4,7 %). Предлежание плода было тазовым в 5 случаях, рисунок 5.

Рисунок 5 – Предлежание плода в исследуемой группе преждевременных родов

Родоразрешение у 83 женщин (96,5 %) произошло с помощью операции кесарева сечения, остальные 3 детей (3,5 %) родились через естественные половые пути. Отхождение околоплодных вод у 74,4 % было своевременным, в 25,6 % случаев – преждевременным. При анализе характера околоплодных вод установлено, что светлые околоплодные воды были в 83,8 % случаев, в 5,8 % – зелеными, в 2,3 % – зловонные и в 8,1 % – окрашенные кровью. У 11,6 % женщин было диагностировано маловодие и у 3,5 % – многоводие. Безводный промежуток более 10 часов отмечался у 14 женщин, что составило 16,3 %.

Родилось 53,5 % новорожденных мужского пола и 46,5 % – женского пола. У 2 детей (2,3 %) диагностирована умеренная асфиксия при рождении и у 1 ребенка (1,2 %) была тяжелая асфиксия.

Физическое развитие при рождении оценено отдельно в группе у детей с экстремально низкой массой тела и очень низкой массой тела при рождении. В группе новорожденных с ЭНМТ большинство детей были малые к сроку гестации 52 %, соответствовали к сроку – 38 % и по 5 % соответственно, маловесные к сроку и крупные к сроку гестации, рисунок 6.

Рисунок 6 – Физическое развитие детей в группе с ЭНМТ при рождении

В группе детей с очень низкой массой тела при рождении физическое развитие у большинства – 71 % соответствовало сроку гестации, 15 % были малые к сроку, 11 % – крупные к сроку и 3 % – маловесные к сроку гестации, рисунок 7.

Рисунок 7 – Физическое развитие детей в группе с ОНМТ при рождении

Сразу после рождения у большинства детей были признаки выраженной дыхательной недостаточности, потребовавшей введение сурфактанта в родильном зале. У детей из группы новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении сурфактант вводили 95 %, а в группе детей, рожденных с очень низкой массой тела – 88,0 % младенцев. В ряде случаев требовалось повторное введение сурфактанта: в группе детей, рожденных с экстремально низкой массой тела, повторно вводили в 7 случаях, а в группе детей, рожденных с очень низкой массой тела, сурфактант повторно вводили в 9 случаях. В 1 случае требовалось трехкратное введение сурфактанта (ребенок с ЭНМТ).

После рождения в группе детей, рожденных с экстремально низкой массой тела, только 4,8 % детей были способны к самостоятельному дыханию, а 95,2 % детей потребовалась респираторная терапия с помощью ИВЛ. В группе детей, рожденных с очень низкой массой тела, 13,4 % детей находились на спонтанном дыхании; 86,6 % детям проводилась ИВЛ. Реинтубация потребовалась 23,8 % детей с экстремально низкой массой тела и 18,5 % детей с очень низкой массой тела при рождении.

После первичной реанимационной помощи в родзале выхаживание недоношенных новорожденных проводилось в отделении анестезиологии и реанимации для новорожденных. В группе новорожденных с ЭНМТ на ИВЛ находилось 65,0 %, в группе детей с ОНМТ на ИВЛ находились только 6,0 % ($p<0,05$).

Дети из группы рожденных с экстремально низкой массой тела находились на ИВЛ в течении Me=24,4 (18,6; 29,5) дня, дети с очень низкой массой тела были на ИВЛ меньше – Me=10,5 (5,6;13,2) дней.

Учитывая значимость адекватного поступления нутриентов в организм для роста и развития глубоко недоношенных детей, в дальнейшем был проведен анализ характера вскармливания новорожденных на этапе стационарного выхаживания. Большинство

детей находились на искусственном вскармливании: 85,7 % детей из группы с ЭНМТ и 73,8 % детей, рожденных с ОНМТ при рождении. Соответственно, 14,3 % детей с экстремально низкой массой тела и 23,1 % детей с очень низкой массой тела находились на грудном вскармливании.

Поскольку искусственное вскармливание превалировало при назначении питания, далее было проанализировано использование тех или иных смесей в процессе выхаживания (таблица 1).

Таблица 1 – Частота использования адаптированных смесей у недоношенных детей

Адаптированные смеси	Дети с ЭНМС		Дети с ОНМТ	
	Частота назначения, n	% получавших смесь детей	Частота назначения, n	% получавших смесь детей
Беллакт-пре	15	71,4	56	86,2
Пре-НАН, Фрисо-пре	8	38,1	14	21,5
Альфаре	7	33,3	5	7,7
Другие адаптированные смеси	8	38,1	14	21,5

Таким образом, большинство детей, находившихся на искусственном вскармливании, получали адаптированную молочную смесь отечественного производства. У некоторых детей, чаще в группе с ЭНМТ проводилось комбинирование смесей (чаще с загустителями). У 3 младенцев с ЭНМТ и у 4 с ОНМТ применялись усилители грудного молока (Pre-NAN FM-85).

В целях профилактики рахита в процессе выхаживания глубоко недоношенных детей применяли препараты витамина D: в 1-й группе начинали в возрасте Me=45 (29; 29) дней, во 2-й группе Me=36 (23; 39) суток. В 1-й группе все дети без исключения получали дотацию витамина D, во 2-й группе – 82,0 % детей.

В процессе выхаживания детей исследуемых групп регистрировали те или иные заболевания. В раннем неонатальном периоде недоношенные дети имели неврологические нарушения, гемодинамические проблемы, дисфункцию желудочно-кишечного тракта (срывы энтерального кормления, синдром абдоминальной дистензии, некротический энтероколит), геморрагический синдром. Неврологическая симптоматика отмечалась в виде синдрома угнетения ЦНС у 17 (81,0 %) детей 1-й группы и 33 (38,4 %) младенцев 2-й группы (p=0,02), в меньшей степени имел место синдром возбуждения в 14,3 % случаях и в 12,3 % соответственно. Судорожный синдром был у 6 (28,6 %) детей, которые при рождении имели ЭНМТ, против 3 (4,6 %) детей группы с ОНМТ (p=0,006).

Геморрагические нарушения в виде желудочно-кишечного кровотечения имели место в исследуемых группах в равной степени (14,3 % и 12,3 % соответственно).

В неонатальном периоде у недоношенных детей была выявлена следующая сочетанная патология (таблица 2).

Таблица 2 – Сопутствующая патология недоношенных детей, абс. (%)

Заболевания	1 группа n=21	2 группа n=65	p
Врожденная пневмония	15 (71,4)	18 (27,7)	0,0006
Анемия, в том числе тяжелая	20 (95,2) 14 (66,7)	55 (84,6) 10 (15,4)	0,28 <0,00001
Энцефалопатия новорожденного	17 (81,0)	52 (80,0)	0,6
ВЖК, в том числе III–IV степени	12 (57,1) 3 (14,3)	12 (18,5) 1 (1,5)	0,001 0,04
Перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ)	7 (33,3)	8 (12,3)	0,04
Гипертензионно-гидроцефальный синдром	6 (28,6)	5 (7,7)	0,02
Судорожный синдром	5 (23,8)	7 (10,8)	0,16
Некротический энтероколит II–III стадии	9 (42,9)	10 (15,4)	0,01

Кроме перечисленных выше заболеваний регистрировали единичные случаи таких заболеваний, как цитомегаловирусная инфекция, гепатит, паховая, пупочная и пахово-мошоночная грыжи, кардиопатия, МАС (ФХЛЖ), поверхностная и кавернозная гемангиомы и др.

Дети, рожденные недоношенными, находились на стационарном этапе выхаживания до достижения ими постконцептуального возраста 36–42 недель. При выписке домой они имели массу тела Me=2490,0 (2310; 2520) г в 1-й группе и Me=2550,0 (2510; 2600) г во 2-й группе; длина тела в 1-й группе составила Me=46,2 (44,4; 47,7) см, во 2-й – Me=46,7 (45,1; 18,0) см.

При оценке массы тела на момент окончания стационарного этапа выхаживания дети из 1-й группы распределились по центильным коридорам следующим образом: 10–90 центили – 24 % детей, меньше 10 центили – 76 %; во 2-й группе – 10–90 центили – 38 %, меньше 10 центили – 62 %. Детей, имевших массу тела выше 90 центили, ни в 1-й, ни во 2-й группах не было. Распределение по центильным коридорам при оценке длины тела было следующим: в 1-й группе в коридор 10–90 центили попали 31,0 % детей, меньше 10 центили – 69,0 %; во 2 группе – 10–90 центили – 38,0 %, меньше 10 центили – 58,0 %, выше 90 центили – 4,0 %.

При анализе сроков выхаживания недоношенных детей установлено, что дети, рожденные с экстремально низкой массой тела, находились в среднем в стационаре дольше, чем дети, родившиеся с очень низкой массой тела: младенцы из 1-й группы выхаживались Me=83,8 (73,6; 89,6) койко-дня, дети 2-й группы – Me=60,3 (54,3; 72,1) койко-дней. Разница составила более 20 дней, при этом новорожденные достигли практически равных параметров физического развития.

Заключение. Проведенное исследование показало, что уже при рождении половина детей из группы с ЭНМТ и каждый третий ребенок с ОНМТ имели показатели физического развития меньше 10 центили на момент рождения. Антенатальный период развития у преждевременно родившихся детей протекал на фоне неблагополучия в состоянии здоровья их матерей. Почти 80 % из них имели соматическую патологию, у 35,4 % имелись урогенитальные заболевания, каждая вторая женщина перенесла острую респираторную инфекцию во время беременности. Вскармливание недоношенных детей на этапе выхаживания проводилось

преимущественно искусственное специализированными молочными смесями для недоношенных детей. Полученные данные также свидетельствуют о том, что недоношенные дети в раннем возрасте имели сочетанную, тяжелую патологию, которая усугубляла состояние здоровья пациентов и соответственно влияла на темпы их физического развития. Так, у подавляющего большинства детей с ЭНМТ и ОНМТ имелась тяжелая дыхательная недостаточность, которая требовала респираторной поддержки с помощью ИВЛ и введение сурфактанта. Тяжесть состояния детей усугублялась поражением ЦНС, отмечалось гипоксически-геморрагическое поражение ЦНС в форме ВЖК, в том числе III–IV степени с развитием гипертензионно-гидроцефального синдрома, формирование ПВЛ. По завершению стационарного этапа выхаживания количество детей, имевших значительный дефицит массы тела, увеличилась до 76,0 % в 1-й группе и 62,0 % во 2-й группе, что свидетельствует о негативном влиянии не только антенатальных факторов, но и постнатальных воздействиях на организм недоношенного ребенка.

Таким образом, любые изменения в окружающей плод и новорожденного среде могут привести к глубоким временным или постоянным повреждениям в организме недоношенного, одним из показателей которых является физическое развитие ребенка. Поэтому при выявлении указанных нарушений в состоянии здоровья матери, развитии тяжелой сопутствующей патологии у ребенка необходимо тщательно отслеживать темпы физического развития пациента, чтобы не усугублять тяжесть уже имеющихся заболеваний.

Литература

1. Ndombo, P.K. A cohort analysis of neonatal hospital mortality rate and predictors of neonatal mortality in a sub-urban hospital of Cameroon / P.K. Ndombo [et al.] // Ital J Pediatr. – 2017, Jun 5. – Vol. 43 (1). – P. 52.

2. Sweet, D.G. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants / D.G. Sweet [et al.] // Update. Neonatology. – 2010. – Vol. 97. – P. 402–417.

3. Байбарина, Е.Н. Исходы беременности в сроки 2227 недель в медицинских учреждениях Российской Федерации / Е.Н. Байбарина, З.Х. Сорокина // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – № 1. – С. 17–20.

4. Baron, I.S. Neuropsychological and behavioral outhomes of extremely low birth weight at age three / I.S. Baron [et al.] // Dev. Neuropsychol. – 2011. – Vol. 36. № 1. – P. 5–21.

5. Moriette, G. Very premature births: Dilemas and management. Part. 1. Outcome of infants born before 28 weeks of postmenstrual age. And definition of a gray zone / G. Moriette [et al.] // Arch. Pediatr. – 2010. – Vol. 17. № 5. – P. 518–526.

6. Алямовская, Г.А. Особенности физического развития глубоко недоношенных детей на первом году жизни / Г.А. Алямовская, Е.С. Кешишян, Е.С. Сахарова // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Т. 6, вып. 6. – С. 6–14.

7. Бронхолегочная дисплазия / под ред. Д.Ю. Овсянникова, Н.А. Геппе, А.Б. Малахова. – М.: 2022. – 176 с.

8. Cooke, R.J. Postnatal growth and development in the preterm and small for gestational age infants. Importance of growth for health and development / R.J. Cooke // Nestle Nutrition Institute Workshop Series: Pediatrics Program. – 2010. – Vol. 65. – P. 85–98.

9. Tyson, J. Intensive care for extreme prematurity–moving beyond gestational age / J. Tyson [et al.] // N Engl J Med. – 2008. – Vol. 358. – P. 1672–1681.

10. Bonamy, A.K. Extremely premature infants could be a new risk group in adult care / A.K. Bonamy, K. Stjierngvist, F. Serenius // Lakartidningen. – 2010. – Vol. 107. № 42. – P. 2548–2552.

RISK FACTORS OF PHYSICAL DEVELOPMENT DISTURBANCES IN DEEPLY PREMATURE INFANTS AT THE NURSING STAGE IN MODERN CONDITIONS

Paramonova N.S.[1], Sinitsa L.N.[1], Kozich A.A.[2], Prudzilka K.G.[3]

[1] Grodno State Medical University,
[2] Grodno Regional Children's Clinical Hospital,
[3] Grodno City Clinical Hospital of Emergency Care,
Grodno, Republic of Belarus

The analysis of indicators of physical development (body weight and length) was carried out. We have taken into account the post-conceptual age of 86 premature babies; besides, special tables (Fenton preterm growth chart) were used. It was found out that at birth, half of the infants from the group with extremely low body weight (ELBW) and every third child with very low body weight (VLBW) had indicators of physical development less than the 10th centile. The antenatal period of development in prematurely born infants proceeded against the background of unfavorable health condition of their mothers. Premature babies at an early age had a combined, severe pathology, which aggravated the health of patients and, accordingly, affected the pace of their physical development. At the end of the inpatient phase of nursing, the number of infants with a significant underweight increased to 76.0 % in the group of infants with ELBW. The infant group with VLBW also increased to 62.0 % by the time of their discharge from the hospital. It indicates the negative impact of not only antenatal factors, but also postnatal effects on the body of a premature baby.

Keywords: premature babies, physical development, body weight, body length, postconceptual age.

Поступила 06.09.2023

УДК 616.3-053.31-003.96 (048.8)

АССОЦИИРОВАННОЕ ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ НА АДАПТАЦИЮ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ НОВОРОЖДЕННЫХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Пивченко Т.П.[1], Горячко А.Н.[1], Уварова Е.В.[1], Самойлович С.В.[2]

[1] Учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет»,
[2] Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. В данном обзоре литературы представлена информация по вопросу путей формирования непереносимости лактозы у новорожденных.

В последнее десятилетие с усовершенствованием методов диагностики неблагополучия в системе «мать-плацента-плод», соматического состояния роженицы оперативное родоразрешение путем кесарева сечения вошло в разряд плановых вмешательств. Младенцы, рожденные данным способом, имеют ряд особенностей

адаптации. Обзор приводит возможные пути формирования нарушения дигестии нутриентов у новорожденных в период ранней адаптации. В частности, в результате анализа литературы определены возможные точки медицинской профилактики для облегчения течения неонатального периода.

Ключевые слова: непереносимость лактозы, период адаптации, новорожденный.

Введение. Развитие медицинской науки и интеграция полученных достижений в практическую медицину позволяют увеличить среднепопуляционную продолжительность жизни и ее качество. Для перинатологии положительным эффектом такой интеграции является снижение неонатальных потерь, заболеваемости и инвалидизации среди детей младшего возраста. Успехи здравоохранения имеют и экономические проявления, которые заключаются в снижении затрат бюджета на один клинический случай [1].

Сплоченность в моменте рождения акушер-гинекологов и неонатологов, преемственность и единство целей при ранней адаптации как родильницы, так и новорожденного позволяет снижать уровень возникновения нарушений в данном периоде и сохранить целостность системы «мать-младенец».

Оперативное вмешательство путем кесарева сечения является одной из старейших абдоминальных операций. В настоящее время среди специалистов перинатальной помощи данный способ родоразрешения все больше носит характер планового, с чем связаны особенности, возникающие в процессе адаптации младенцев, рожденных данным путем.

Напряженность неонатального периода у детей, рожденных путем кесарева сечения, связана с отсутствием действия на плод физиологически необходимого биомеханизма родов и стресса, возникающего у плода в процессе рождения. При естественных родах естественной реакцией организма на ситуацию является выделение большого количества гормонов (дофамин, кортикотропин, кортизол, адреналин, норадреналин), которые помогают преодолеть отрицательное воздействие и легче приспособиться к внеутробной жизни [1, 2].

Также немаловажной проблемой является нарушение в формировании микробиома нестерильных локусов организма новорожденного. В зависимости от резервных возможностей иммунитета индивидуума это может приводить к реализации инфекции (внутриутробной либо нозокомиальной), а также способствовать проявлению непереносимости к нутриенам пищи.

Цель обзора: анализ современной литературы по вопросу формирования непереносимости лактозы как одной из проблем адаптации новорожденных с указанием на возможные точки приложения профилактических мероприятий для облегчения течения данного периода.

Материал и методы. Поиск по базам данных проведен среди материалов, опубликованных за последнее десятилетие. Использована стандартная стратегия поиска Cochrane Neonatal для отбора статей из баз данных Кохрановского центрального регистра контролируемых исследований, MEDLINE через PubMed, EMBASE и CINAHL, а также Google Scholar и eLibrary.

Результаты и их обсуждение. Современная медицинская наука располагает данными о высоком проценте аллергических заболеваний (около 20 %) среди детского населения и тенденции к росту данного показателя у указанной когорты пациентов. Дети первого года жизни относятся к категории с высокой степенью ассоциации данного патологического состояния ввиду незрелости иммунного барьера. Симптомы,

возникающие у младенцев со стороны желудочно-кишечного тракта, расцениваются специалистами первичного звена как «функциональные нарушения ЖКТ». Согласно Римским критериям IV функциональные нарушения ЖКТ требуют высокой степени диагностики перед выставлением диагноза. В данном документе функциональные расстройства ЖКТ носят характер состояний с благоприятным катамнестическим эффектом, однако длительное их течение может иметь необратимое патологическое влияние на организм, что в дальнейшем отрицательно влияет на здоровье человека [1, 2].

Среди детей первого года жизни аллергия к белку коровьего молока и лактазная недостаточность являются самыми распространенными нарушениями со стороны пищеварительной системы. При их несвоевременной диагностике возрастает частота развития полидефицитных состояний, отставание в нервно-психическом и физическом развитии [3].

Фермент лактаза (лактазафлоризингидролаза, LPH) димер, под действием которого происходит расщепление гликозидов флорезина и флоретила, необходимых для всасывания моносахаров, образующихся в результате гидролиза лактозы. Лактазу кодирует ген LCT, размером около 50 кб и состоящий из 17 экзонов, расположенный на длинном плече 2-й хромосомы (2q21–22). Транскрипция гена осуществляется на м-РНК, кодирующей 1927-аминокислотную последовательность, что является предшественником лактазы – прелактазой. В дальнейшем фермент претерпевает ряд последовательных изменений в эндоплазматическом ретикулуме и в виде трехмерной структуры зрелого фермента транспортируется на мембрану щеточной каймы энтероцита. Энзимная молекула имеет два конца: N-терминальный конец располагается снаружи клеточной мембраны, а С-терминальный конец – в цитозоле. Активный фермент имеет 2 каталитических участка. Лактазная активность связана с участком Glu-1749, а активность в отношении флоризина – с участком Glu-1273 [3, 4].

В процессе онтогенеза у человека продукция лактазы отмечается довольно рано. Признаки секреции лактазы отмечаются на 10–12 неделе гестации. На 24 неделе происходит рост ее активности, который достигает максимума к моменту рождения. У новорожденного фермент одинаково функционирует во всех отделах тонкой кишки. Данное состояние напряженного функционирования сохраняет в течении первого полугодия жизни [3, 4, 5].

Под лактазной недостаточностью (ЛН) в международной терминологии принято понимать уменьшение ферментативной активности кишечной лактазы по генетическим или по ряду вторичных причин.

Согласно Международной классификации болезней X пересмотра состояния, связанные с непереносимостью лактозы распределяются следующим образом: врожденная недостаточность лактазы (E73.0), вторичная недостаточность лактазы (E73.1), другая непереносимость лактозы (E73.8), непереносимость лактозы неуточненная (E73.9).

По уровню нарушения активности фермента данное состояние можно разделить на мальдигестия лактозы, непереносимость лактозы, лактозная чувствительность, снижение лактазной устойчивости.

Для большинства в популяции характерна лактазная устойчивость (Lactase Persistent) – доминантная генетическая особенность детей старшего возраста и взрослых переваривать лактозу в течение всей жизни.

Под мальдигестией лактозы (Lactose Maldigestion) понимается неспособность организма усваивать лактозу по любой причине первичной или вторичной, в результате чего непереваренная лактоза достигает толстой кишки.

В ситуации, когда симптомы (метеоризм, флатуленция, спазматические боли, диарея), возникающие при приеме внутрь лактозы, и отсутствуют при приеме инертного плацебо, такое явление носит название неперносимость лактозы (Lactose Intolerance).

Прием внутрь лактозсодержащих продуктов и появление на этом фоне системных изменений относится к лактозной чувствительности (Lactose Sensitivity).

Снижение лактазной активности ниже 10 мкг, которое носит врожденный характер и приводящее к минимальной способности к перевариванию лактозы, говорит о снижении лактазной устойчивости (Lactase Non Peristent).

По содержанию фермента в сыворотке крови ЛН подразделяется на частичную (снижение количества лактазы) и полную (алактазия) [5, 6].

В патогенезе ЛН ведущая роль принадлежит нарушению расщепления лактозы до глюкозы и галактоза на фоне ферментативной недостаточности. Роль лактозы заключается в создании питательной среды для молочнокислых бактерий (лакто- и бифидобактерий). Лактоза присутствует в небольшом количестве в просвете толстой кишки, тем самым закисляя содержимое и формируя нормальный биоценоз кишечника. В процессе брожения лактозы проходит образование молочной и уксусной кислот, диоксида углерода, метана и водорода. Органические кислоты, которые выделяются в процессе расщепления лактозы, стимулируют перистальтику кишечника, а кислая среда препятствует размножению гнилостной флоры [3, 7].

В результате нарушения расщепления лактозы, в просвете толстой кишки наблюдается повышенное ее содержание, что приводит к увеличению осмотического давления, количественному и качественному изменению состава кишечной микрофлоры с развитием клинических проявлений диареи. Сила клинических проявлений при ЛН зависит от уровня активности фермента, количеством поступающей лактозы с питанием, индивидуальной чувствительностью кишечника, особенностями кишечного биоценоза.

Алактазия является редким генетическим заболеванием с мутацией в гене LCT. Наибольшая распространенность данной патологии характерна для народов Скандинавии (Финляндия, Швеция).

Транзиторная форма ЛН часто встречается среди недоношенных, родившихся ранее 34–36 недель гестации, и связана с морфологической и функциональной незрелостью тонкой кишки у младенцев данной группы.

Наиболее частой формой ЛН является вторичная. В результате повреждения энтероцита инфекционным, аллергическим или иным агентом происходит снижение активности лактазы. Патологические процессы с вовлечением кишечной стенки часто носят атрофический характер и характеризуются уменьшением пула энтероцитов (например, длительного полного парентерального питания), что может привести к клинике ЛН. Также уменьшением общей длины тощей кишки после ее хирургической резекции, или при врожденном синдроме короткой кишки приводит к развитию симптомов вторичной ЛН [7, 8].

Большую роль на здоровье детей в целом и формирование микрофлоры нестерильных локусов в частности оказывает путь родоразрешения. Ряд причин со стороны здоровья матери и течения беременности, состояние плода при вступлении

в естественные роды могут привести к оперативному родоразрешению. Одним и вариантов является кесарево сечение (щадящий метод, который набирает популярность в современном мире в связи с расширением показаний как со стороны матери, так и со стороны плода). Исключение родового акта приводит к нарушению адаптационных реакций в раннем неонатальном периоде.

Первая неделя жизни человека имеет большое значение для правильного формирования микрофлоры и иммунитета, что необходимо для поддержания нормального гемостаза. Первичная микробная контаминация происходит при прохождении новорожденного через естественные родовые пути, где осуществляется контакт с вагинальной, фекальной микрофлорой. Выкладывание на грудь к матери сразу после рождения также способствует правильному формированию микробиоты новорожденного. Так же на становление микрофлоры оказывает влияние характер вскармливания [8].

Согласно литературным данным, у детей, рожденных путем кесарева сечения, отмечается более позднее появление в фекалиях бифидо- и лактобактерий, низкое их содержание сохранялось на протяжении всего неонатального периода. При анализе содержания ферментирующей лактозу эшерихии коли отмечается снижение ее содержания у новорожденных, рожденных абдоминальным способом. Это можно объяснить ростом достаточного количества гемолизинпродуцирующих эшерихия коли, клебиелл, протеи, энтеробактерий [1, 2, 7, 8, 9].

Грудное молоко является эталоном питания для детей первых дней жизни, идеально сбалансированно по макро- и микронутриетивным компонентам и доказано имеет положительный эффект на дальнейшее развитие организма. По последним данным молекулярно-генетически исследований было выведена закономерность влияния нутриентов потребляемой пищи на экспрессию генов. Грудное вскармливание по всем критериям является физиологическим для новорожденных с самых ранних сроков гестации и является приоритетным направлением современной перинатологии и нутригенетики. В современном медицинском сообществе ведется дискуссия о взаимосвязи грудного молока и эпигенетических процессов. Доказан положительный эпигенетический эффект грудного молока такого тяжелого состояния новорожденных, как некротический энтероколит, путем подавления NF-κB сигнального пути, вовлеченного в регуляцию провоспалительных цитакинов (например, IL-8). Позднее прикладывания к груди после кесаревого сечения способствует формированию гипогалактии у матери и использованию адаптированных молочных смесей по вскармливанию таких детей. Данный аспект дает возможность говорить об ограничении новорожденного источником сбалансированного поступления пищи, что в сочетании с вышеперечисленными аспектами приводит к формированию состояния, ассоциированного с развитием полидефицита, отставанием в нервно-психическом и физическом развитии [9, 10].

Заключение. Сочетание наследственной предрасположенности, нарушение формирования нормального микробиоценоза, характер вскармливания могут привести к ярким клиническим проявлениям непереносимости лактозы среди новорожденных. Умение дифференцировать данное состояние от других нозологий неонатального периода повысят качество оказание медицинской помощи данному контингенту населения.

Литература

1. Балаболкин, И.И. Аллергическая заболеваемость детей в современных экологических условиях / И.И.Балаболкин, Р.Н.Терлецкая, И.И. Модестов // Сибирское медицинское обозрение. – 2015. –№1. – С. 63–67.
2. Шуматова, Т.А. Современные маркеры в диагностике пищевой непереносимости у детей грудного возраста / Т.А. Шуматова, С.Н. Шишацкая, Е.С. Зернова и др. // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2015. – №3. – С.55–58.
3. Беляева, И.А. Онтогенез и дизонтогенез микробиоты кишечника у детей раннего возраста: триггерный механизм нарушений детского здоровья / И.А. Беляева, Е.П. Бомбардирова, М.Д.Митиш и др. // Вопросы современной педиатрии. – 2017. – Т.16, №1. – С.29–38. – doi: 10.15690/vsp.v16i1.1692.
4. Беляева, И.А. Клинические фенотипы недостаточности питания у детей раннего возраста: дифференцированная нутритивная коррекция / И.А. Беляева, Е.П. Бомбардирова, Е.А. Приходько и др. // Вопросы современной педиатрии –. 2022. – Т.21, №6. – С.467–478. – doi:https://doi.org/10.15690/vsp.v21i6.2495.
5. Singhal, A. Long-Term Adverse Effects of Early Growth Acceleration or Catch-Up Growth / A. Singhal // Ann Nutr Metab. – 2017. – Vol.70, №3. – P. 236–240. – doi:https://doi.org/10.1159/000464302.
6. Mayneris-Perxachs, J. Metabolic phenotyping of malnutrition during the first 1000 days of life / J. Mayneris-Perxachs [et al.] // Eur J Nutr. – 2019 –Vol.58, №3. – P. 909–930. – doi: https://doi.org/10.1007/s00394-018-1679-0 8.
7. Patterson, G.T. Environmental, Metabolic, and Inflammatory Factors Converge in the Pathogenesis of Moderate Acute Malnutrition in Children: An Observational Cohort Study / G.T. Patterson [et al.] // Am J Trop Med Hyg. – 2021. – Vol.104, №5. –P1877–1888. – doi: https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0963.
8. Clemente, J.C. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view / J.C. Clemente [et al.] // Cell. – 2012– Vol.148, №6. – P.1258–1270. – doi:10.1016/j.cell.2012.01.035.
9. Зернова, Е.С. Эпигенетические факторы и оптимизация алгоритма дифференциальной диагностики гастроинтестинальной формы пищевой аллергии и интолерантности к лактозе у младенцев / Е.С. Зернова, Л.А. Григорян, С.Н.Шишацкая и др. // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2019. – №4. – С. 52–55. – doi: 10.34215/1609-1175-2019-4-52-55
10. Лукоянова, О.Л. Нутритивная эпигенетика и эпигенетические эффекты грудного молока / О.Л. Лукоянова, Т.Э. Боровик // Вопросы питания. –2015. – Т. 84, N5. – С. 4–15.

ASSOCIATED INFLUENCE OF ENVIRONMENTAL FACTORS ON ADAPTATION OF THE DIGESTIVE SYSTEM OF NEWBORN (REVIEW OF LITERATURE)

Pivtchenko T.P.[1], Harachka A.M.[1], Uvarova E.V.[1], Samoilovich S.V.[2]

[1] Belarusian State Medical University,
[2] State institution «Republican Scientific and Practical Centre «Mother and Child»,
Minsk, Republic of Belarus

This literature review provides information on the ways in which lactose intolerance develops in newborns.

In the last decade, with the improvement of methods for diagnosing problems in the "mother-placenta-fetus" system, the somatic condition of a woman in labor, operative delivery by caesarean section has entered the category of planned interventions. Babies born in this way have a number of adaptation features. The review gives possible ways of formation of nutrient digestion disorders in newborns in the period of early adaptation. In particular, as a result of the analysis of the literature, possible points of medical prevention were identified to facilitate the course of the neonatal period.

Keywords: lactose intolerance, adaptation period, newborn.

Поступила 14.09.2023

УДК 616-053.31:618.3-06:616.379-008.64

ОСОБЕННОСТИ АДАПТАЦИИ НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА И ГЕСТАЦИОННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ НА ПРОТЯЖЕНИИ НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА

Пивченко Т.П., Горячко А.Н.

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

Резюме. Сахарный диабет (СД) одна из острых медико-социальных проблем, которая характеризуется быстрыми темпами общепопуляционного прироста заболеваемости и тенденцией к развитию патологического состояния в более юном возрасте. Для детей младшего возраста более характерно развитие СД 1 типа. При данном типе диабета патологический процесс носит аутоиммунный характер, связан с тотальной деструкцией инсулоцитов и тяжелыми метаболическими нарушениями.

Выявление среди новорожденных групп высокого риска по развитию СД 1 типа позволит усовершенствовать меры профилактики данного заболевания.

Ключевые слова: доношенный новорожденный, сахарный диабет 1 тип, период адаптации.

Введение. Среди вопросов, решаемых современным здравоохранением, СД остается одной из основных проблем. Международная федерация диабета в 2021 г. предоставила данные о более 537 млн человек в возрасте от 20 до 70 лет, страдающих СД. Прогноз заболеваемости дает возможность судить, что к 2030 г. их число достигнет 643 млн, а к 2045 г – 783 млн. Распространенность данной патологии среди детского населения велика (в Российской Федерации – на период 2013–2016 гг составляет 81,0–91,4 на 100 000 детского населения), а популяционный прирост среди детей составляет 2,8 % в год. Риск развития СД 1 типа для родственников пациентов неоднороден и колеблется от 2 % до 50 %. Статистические данные говорят о том, что риск развития СД 1 типа у здорового человека около 2 % если в наследственном анамнезе заболевание регистрировано у матери, 6 % – если у отца и 5 % если в семье болеет один сибс. В свою очередь риск возрастает до 12 %, если в семье заболели два сибса, при обнаружении болезни у обоих родителей – 30–35 %, для монозиготных близнецов риск заболевания составляет 30–50 %. Это обуславливает высокую медико-социальную значимость и приоритет в разработке и усовершенствовании профилактических мероприятий по борьбе с СД среди детей, а также стратификацию данной когорты населения с выявлением групп высокого риска [1].

Сахарный диабет представляет собой группу метаболических нарушений, проявляющихся хронической гипергликемией, в результате нарушения секреции или действия инсулина, или обоих этих факторов.

В настоящее время классификация СД основана на различиях в этиологии и патогенезе основных его типов. В основе СД 1 типа лежит деструкция β-клеток инсулярного аппарата поджелудочной железы в результате аутоиммунного процесса, что приводит к абсолютной инсулиновой недостаточности и характеризуется острым началом заболевания и быстрым развитием тяжелых метаболических нарушений

(диабетический кетоацидоз). Для СД 2 типа характерно развитие инсулинрезистетности тканей-мишеней с относительной инсулиновой недостаточностью или без нее. Манифестация СД 2 типа имеет медленное развитие и данный тип нарушения характерен для лиц старшего возраста. Специфические типы СД в основе своей имеют различные причины: дефекты в генетической последовательности (СД типа MODY), заболевания поджелудочной железы, СД, индуцированный лекарственными средствами, химическими веществами или инфекциями, другие виды эндокринопатий [1, 2].

Для детского населения наиболее частой формой диабета является СД 1 типа. Данное заболевание представляет собой аутоиммунный процесс у генетически предрасположенных лиц. Хронический лимфоцитарный инсулит, сопровождающий данное состояние, приводит к опосредованной Т-клеточной деструкции β-клеток, что позволяет развиться инсулиновой недостаточности со склонностью к диабетическому кетоацидозу (ДКА). Для евроазиатской популяции характерен аутоиммунный СД с наличием деструкции β-клеток, персистирующими аутоантителами, тенденцией к тяжелому ДКА, а также наличием ассоциации с генами основного комплекса гистосовместимости (HLA). СД 1 типа является многофакторным процессом [3].

Аутоиммунное разрушение β-клеток является многоэтапным процессом, в котором задействован как клеточный, так и гуморальный иммунитет.

Как известно, в развитии аутоиммунных заболеваний лежит дисбаланс между двумя функционально противоположными процессами: иммунными реакциями и индукцией толерантности. Каждый из этих процессов детерминирован наличием определенных молекул HLA I и II классов, представляющих антигенные пептиды. С этой точки зрения развитие СД 1 типа можно рассматривать как нарушение взаимодействия регуляторных и эффекторных Т-лимфоцитов. Физиологически активные Т-клетки через свои рецепторы организуют защиту во время инфекционного процесса или от аутоиммунных заболеваний. При нарушении адаптивности иммунной системы и при участии неверно сформированной иммунологической памяти возникает аутоиммунное воспаление инсулярного аппарата поджелудочной железы, что приводит к снижению толерантности к инсулоцитам и делает их мишенью для иммунокомпетентных клеток. В результате, серологическим маркером аутоиммунной деструкции β-клеток при СД 1 типа являются аутоантитела: антитела к глутаматдекарбоксилазе (GAD65 или GADA), к тирозинфосфотазе (IA2), к инсулину (IAA) и транспортеру цинка 8 (ZnTA8). Данные антитела неоднородны и нацелены на различные антигены β-клеток. При изучении возрастной диссоциации выявлено, что антитела IAA и GADA чаще экспрессируются у детей до 10 лет, в то время как IA2 и ZnTA8 в более старшем возрасте [1, 3, 4].

Для прогнозирования развивающегося патологического процесса при СД 1 типа наибольшее значение имеют высокоаффинные IAA (распознают общий эпитоп, присутствующий на проинсулине и инсулине) и изоформа антител к глутаматдекарбоксилазе GAD65 (фермент, который катализирует превращение глутаминовой кислоты в гамма-аминомасленную кислоту – мощный ингибиторный нейротрасмиттер, поддерживающий жизнедеятельность нейронов и островковых клеток). Реверсия единичных IAA или GADA делает риск развития СД 1 типа аналогичный отрицательному, однако стойко-положительные титры данных аутоантител сохраняют высокий риск развития патологического процесса [3, 4, 8, 9, 10].

Следует отметить, что предрасположенность к аутоиммунному СД 1 типа опосредованна множеством генов: полигеномный поиск обнаружил более 60 локусов, участвующих в развитии СД 1 типа, большая часть (около 50 %) приходится на долю HLA-системы.

На основании ряда исследований среди лиц с повышенным риском СД 1 типа, подтверждена стадийность течения и неразрывность процесса, которое характеризуют несколько идентифицируемых стадий заболевания [1, 2].

На первой стадии клинические проявления диабета отсутствуют, лабораторно наблюдается нормогликемия. Данная стадия характеризуется определением положительно титра аутоантител к островковому аппарату поджелудочной железы, что характерно для начала аутоиммунного процесса. По данным проспективных исследований, среди детей высокого риска наличие положительных аутоантител 5-летний риск соматического заболевания составляет 44 %.

Вторая стадия СД 1 типа включает в себя персистирующие аутоантитела в положительном титре (два и более АТ), а также дисгликемию. Риск развития СД 1 типа в ближайшие 5 лет составляет 75 %, а на протяжении жизни приближается к 100 %.

Следующая стадия (стадия три) связана с манифестацией классических клинических признаков СД 1 типа (полиурию, полидипсию, потерю веса). За ярким стартом заболевания, который часто сопровождается ДКА, следует стадия сформировавшегося диабета.

Также для полноценного прогнозирования рисков развития СД 1 типа помимо поиска генетических последовательностей высокого риска и лабораторных критериев доклинической стадии заболевания значение имеет анализ факторов перинатального риска, качества жизни в период младенчества и раннего детства [5, 6, 7].

Соматическое здоровье беременной женщины, ее прегравидарный статус дает возможность уточнения соматического риска заболевания для потомков. Среди перинатальных рисков развития СД 1 типа в современной литературе указывается перенесенная во время беременности или незадолго до ее наступления вирусная инфекция (краснуха, энтеровирусная инфекция, цитомегаловирусная инфекция). Нарушение жирового обмена у беременной не имеет высокой степени достоверности по результатам европейских проспективных исследований последних нескольких лет. Анализ материнских факторов риска таких как недостаток витамина D, стрессовые ситуации, оперативное родоразрешение, более старший возраст матери не имеет достоверной доказательной базы для прогнозирования высокого риска развития СД1 типа у потомства [1, 5, 6].

Среди постнатальных факторов риска большое значение имеет нутриетивный статус ребенка первого года жизни. Считается, что взаимодействие генетических и внешнесредовых факторов, прежде всего характер питания младенца, может оказать влияние на проявление заболевания. Доказано протективное влияние грудного вскармливания в связи с физиологическим и сбалансированным составом компонентов. Результаты ретроспективных исследований показали снижение риска СД 1 типа на 15–30 % среди людей, получавших грудное вскармливание в первую неделю жизни. При грудном вскармливание на 1 году жизни появление аутоиммунных антител к островкам и манифестация СД 1 типа среди лиц высокого генетического риска характеризовалась более низким уровнем прогрессирования заболевания. По результатам многочисленных исследований не было установлено неблагоприятного

влияния адаптированных молочных смесей на риск развития СД 1 типа, однако раннее введение продуктов содержащих белок коровьего молока повышало уровень персистенции аутоантител к β-клеткам поджелудочной железы [5, 8].

В последние годы большое внимание уделяется правильному формированию микробиоты кишечника. Изменение кишечной микрофлоры может потенцировать развитие соматических признаков диабета. Микробная контаминация кишечника плотно взаимодействует и участвует в формировании иммунной системы новорожденного, доказано оказывает влияние на иммунный ответ и системное воспаление вне кишечника, в том числе модулирует аутоиммунные реакции. При сравнении микрофлоры среди здоровых и младенцев с положительным титром аутоантител регистрировалось обеднение ее состава. Причинной изменения микробиоты кишечника могут стать различные факторы (способ родоразрешения, особенности диеты, инфекции, лекарственные препараты). Применение пробиотиков в первые 27 дней жизни у лиц высокой предрасположенности к СД 1 типа снижает частоту аутоиммунного повреждения β-клеток по сравнению с новорожденными, не получившими пробиотические препараты [6,9,10].

Особое внимание у новорожденных и детей первого года жизни отдается антропометрическим характеристикам. Современные исследования не обладают убедительными доказательствами о взаимосвязи между избыточной массой тела при рождении и риском развития СД 1 типа в последующем. Однако оправданным считается поддержание прибавки веса младенцев в целевых значениях. Так при более быстрой прибавке массы тела на первом году жизни обнаружена положительная корреляция с развитием СД 1 типа и появлением островковых антител [8, 9, 10].

Таким образом, можно говорить о том, что рост новых случаев СД 1 типа в последнее десятилетие связан с агрессивными факторами внешней среды, которые зачастую инициируют или ускоряют аутоиммунное разрушение инсулоцитов.

Цель исследования: оценить степень адаптации доношенных новорожденных от матерей с СД 1 типа.

Материалы и методы. Для достижения цели исследования обследовано 84 доношенных новорожденных, которые разделены на три группы: 19 доношенных новорожденных от матерей с СД 1 типа (первая исследуемая группа), 44 доношенных новорожденных от матерей с сахарным диабетом, возникшим во время беременности (ГСД) – вторая исследуемая группа и 21 здоровый доношенный новорожденный (контрольная группа). Обследуемые новорожденные находились на лечении в педиатрическом отделении и под наблюдением в отделении для новорожденных детей государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» в период июнь 2022– июнь 2023 гг.

Срок гестации новорожденных первой исследуемой группы составил 37,5 (37,0; 40,0) недель, масса тела при рождении 3550,0 (2900,0; 4800,0) г, длина тела 52,0 (47,0; 57,0) см, окружность головы 35,0 (31,0; 37,0) см, окружность груди 34,0 (29,0; 38,0) см.

Для младенцев второй исследуемой группы срок гестации составил 38,5 (37,0; 40,5) недель, масса тела при рождении 3390,0 (2750,0; 4650,0) г, длина тела 52,0 (48,0; 58,0) см, окружность головы 35,0 (31,0; 37,0) см, окружность груди 33,0 (31,0; 36,0) см.

Новорожденные из группы контроля рождены в сроке 39,0 (37,5; 41,0) неделя и имели следующую антропометрическую характеристику: масса тела при рождении

3520,0 (2600,0; 3970,0) г, длина тела 54,0 (49,0; 56,0) см, окружность головы 35,0 (31,0; 39,0) см, окружность груди 34,0 (30,0; 37,0) см.

Статистических различий антропометрических характеристик между новорожденными всех групп не установлено.

Проведен анализ антропометрических характеристик, оценены результаты лабораторных методов исследования.

Карты обследования новорожденных детей и информированное согласие родителей для участия в исследовании были утверждены на заседании комиссии по медицинской этике ГУ «РНПЦ «Мать и дитя».

Исследование проходит в результате проекта Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований М22-001.

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 Стъюдента (t), при отличном от нормального – медиану (Me) и интерквартильный размах (25 %–75 %). Для определения различий качественных величин использовался метод хи-квадрат Пирсона (χ^2), уточняющий критерий Йетса (χ^2й) или точный критерий Фишера (F), при множественности сравнений уточняющий критерий – критерий Фишера двусторонний (Fдв). Различия считали статистически достоверными при $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение. Анализ заболеваемости в раннем неонатальном периоде у новорожденных группы от матерей с СД 1 типа показал наличие синдрома дыхательных расстройств у 7/19 (36,8 %) и врожденной пневмонии – 4/19 (21,5 %). На протяжении неонатального периода на основании УЗ-исследования регистрировалась гипоплазия щитовидной железы у 3/19 (15,8 %) новорожденных, гипоплазия вилочковой железы – 3/19 (15,8 %), тимомегалия –3/19 (15,8 %). Отмечается раннее появление неонатальной желтухи: на 2 сутки у 4/19 (21,5 %) и на 3 сутки жизни у 3/19 (15,8 %) новорожденных данной группы. Вовлеченность и сложности в адаптации центральной нервной системы (ЦНС) проявлялась у новорожденных первой исследуемой группы энцефалопатией новорожденного смешанного генеза в 10/19 (52,6 %) случаях и сопровождалась синдромом угнетения функции ЦНС среди 5/19 (26,3 %) и синдромом возбуждения ЦНС у 4/19 (21,5 %) детей. Для младенцев данной когорты характерны врожденные пороки развития. Так, врожденные пороки сердца регистрировались у 12/19 (63,2 %), пороки развития мочеполовой системы в 1/19 (5,3 %) и множественные пороки развития – 1/19 (5,3 %) новорожденных. По структуре врожденных пороков сердца порок межпредсердной перегородки встречался у 9/19 (47,4 %), межжелудочковой перегородки – 2/19 (10,5 %) и сочетанный порок у 1/19 (5,3 %) обследованных детей.

Структура заболеваемости в раннем неонатальном периоде у новорожденных от матерей ГСД также характеризовалась наличием синдрома дыхательных расстройств в 7/44 (15,9 %), врожденная пневмония встречалась в 4/44 (9,1 %) случаев. Морфологические признаки дисфункции иммунной системы, к которым можно отнести гипоплазию щитовидной и вилочковой желез, а также наличие тимомегалии у новорожденных данной группы не встречались. Дезадаптация со стороны ЦНС также проявлялась наличием энцефалопатии смешанного генеза у 12/44 (27,3 %) с синдромом угнетения функции – 5/44 (11,4 %) и возбуждение ЦНС – 2/44 (45,5 %) новорожденных.

У младенцев данной группы регистрировались лишь врожденные пороки развития сердца: дефект межпредсердной перегородки – 12/44 (27,3 %), дефект межжелудочковой перегородки среди 3/44 (6,8 %) детей.

Для новорожденных от матерей с прегравидарным СД 1 типа период ранней адаптации протекал значимо сложнее, чем для младенцев от женщин с ГСД и здоровых родильниц (таблица 1).

Таблица 1 – Показатели адаптации новорожденных от матерей с прегравидарным сахарным диабетом 1 типа и гестационного сахарного диабета в динамике неонатального периода, абс. (%)

Фактор	СД 1 тип, n=19	ГСД, n=44	Группа контроля, n=21	Статистическая значимость различий
1	2	3	4	5
Синдром дыхательных расстройств	7 (36,8)	7(15,9)	0	χ^2й2–3=2,26, p=0,133; $F_{ДВ2–4}$=0,23, p=0,003; $F_{ДВ3–4}$=0,06, p=0,086
Врожденная пневмония	4 (21,1)	4(9,1)	0	$F_{ДВ2–3}$=0,03, p=0,229; $F_{ДВ2–4}$=0,12, p=0,042; $F_{ДВ3–4}$=0,03, p=0,296
Гипоплазия щитовидной железы	3 (15,8)	0	0	$F_{ДВ2–3}$=0,116, p=0,024; $F_{ДВ2–4}$=0,09, p=0,098
Гипоплазия тимуса	3 (15,8)	0	0	$F_{ДВ2–3}$=0,12, p=0,024; $F_{ДВ2–4}$=0,09, p=0,098
Тимомегалия	3 (15,8)	0	0	$F_{ДВ2–3}$=0,12, p=0,024; $F_{ДВ2–4}$=0,09, p=0,098
Неонатальная желтуха на 2–3 сутки жизни	7 (36,8)	0	0	$F_{ДВ2–3}$=0,29, p<0,001; $F_{ДВ2–4}$=0,23, p=0,003
Энцефалопатия новорожденного смешанного генеза	10 (52,6)	12 (27,3)	0	χ^2й2–3=2,72, p= 0,099; $F_{ДВ2–4}$=0,37, p<0,001; $F_{ДВ3–4}$=0,11, p=0,006
Синдром возбуждения	4 (21,1)	5 (11,4)	0	$F_{ДВ2–3}$= 0,02, p=0,434; $F_{ДВ2–4}$=0,12, p=0,042; $F_{ДВ3–4}$=0,04, p=0,165
Синдром угнетения	4 (21,1)	2 (4,5)	0	$F_{ДВ2–3}$=0,07, p=0,062; $F_{ДВ2–4}$=0,122, p=0,042; $F_{ДВ3–4}$=0,02, P=1,0
Врожденные пороки развития	14 (73,7)	15 (34,1)	0	χ^2й2–3=6,86 p=0,009; $F_{ДВ2–4}$=0,60, p<0,001; $F_{ДВ3–4}$=0,14, p=0,001
Врожденный порок сердца	12 (63,2)	15 (34,1)	0	χ^2й2–3=3,47, p= 0,063; $F_{ДВ2–4}$=0,47, p<0,001; $F_{ДВ3–4}$=0,14, p=0,001
Дефект межпредсердной перегородки	9 (47,4)	12 (27,3)	0	χ^2й2–3=1,59, p= 0,207; $F_{ДВ2–4}$=0,32, p<0,001; $F_{ДВ3–4}$=0,11, p=0,006

Исходя из полученных данных, статистически значимым признаком нарушений ранней адаптации стало наличие СДР ($F_{ДВ}$=0,23, p=0,003) и врожденной пневмонии ($F_{ДВ}$=0,123, p=0,042) у детей первой исследуемой группы по сравнению со здоровыми младенцами, что свидетельствует о незрелости защитных барьеров дыхательных путей и системы сурфактанта. Недостаточность иммунной системы прослеживается по наличию признаков незрелости щитовидной железы и тимуса у младенцев от матерей с СД 1 типа с высокой долей достоверности (гипоплазия щитовидной железы $F_{ДВ}$=0,116, p=0,024; гипоплазия тимуса $F_{ДВ}$=0,116, p=0,024; тимомегалия $F_{ДВ}$=0,116p=0,024). Признаки дезадаптации центральной нервной системы (ЦНС), которые проявлялись развитием энцефалопатии новорожденного смешанного генеза, характеризовали как группу детей от матерей с СД 1 типа ($F_{ДВ}$=0,37, p<0,001), так и новорожденных от матерей с ГСД ($F_{ДВ}$=0,11, p=0,006). Для младенцев от матерей с СД 1 типа это усугублялось развитием синдрома угнетения ($F_{ДВ}$=0,122, p=0,042) и синдромом возбуждения ЦНС ($F_{ДВ}$=0,123, p=0,042). Неблагоприятное влияние сахарного диабета 1 типа на развивающийся плод отражает достоверно высокая регистрация врожденных пороков развития (ВПР) у новорожденных первой исследуемой группы ($\chi^2_{й}$=6,86, p=0,009; ОШ=3,31(1,51–7,28)). Среди ВПР достоверно более часто отмечалась пороки развития сердца ($F_{ДВ}$=0,473, p<0,001) и лидирующее место занимало наличие дефекта межпредсердной перегородки ($F_{ДВ}$=0,321, p<0,001) у новорожденных от матерей с СД 1 типа.

Изучение уровня развития аутоиммунного процесса в инсулоцитах посредством определения положительного титра островковых антител показало, что на 1–3 сутки жизни значение GAD65 у 5/19 (26,3 %) новорожденных от матерей с СД 1 типа достоверно выше значения показателей новорожденных от матерей с ГСД 0/44 (0,0 %) ($F_{ДВ}$=0,19, p=0,002) и группы контроля 0/21 (0,0 %) ($F_{ДВ}$=0,16, p=0,02) На 5–7 сутки достоверность признака сохранялась: значение GAD65 у 6/19 (31,6 %) новорожденных от матерей с СД 1 типа значимо выше данных новорожденных от матерей второй исследуемой группы 1/44 (2,3 %) (F= 0,18, p=0,002), а также показателей группы здоровых новорожденных (F= 0,19, p=0,007) 0/21 (0,0 %). Анализ значений титры аутоантител к β-клеткам поджелудочной железы (антитела к инсулину и тирозинфосфатазе) достоверных различий между группами не дал.

Заключение. Новорожденные от матерей с прегравидарно развившимся СД 1 типа имеют более выраженный уровень дезадаптации организма по сравнению с младенцами от рожениц с ГСД и здоровых женщин. В раннем неонатальном периоде данное состояние проявляется со стороны дыхательной системы синдромом дыхательных расстройств, а в позднем – нарушениями со стороны ЦНС и иммунной системы. При анализе титров антител к островковым клеткам поджелудочной железы достоверно выявлен положительный титр к GAD65, что не дает возможности судить о начале деструктивного процесса со стороны инсулоцитов, но выделяет данных пациентов из общей когорты, исследуемых в группу высокого риска.

Ввиду вышеизложенного необходимо продолжить наблюдение за данной категории детского населения для оценки влияния провоцирующих факторов на развитие аутоиммунного воспаления, выявления СД 1 типа на доклинической стадии для обеспечения эффективного контроля заболевания.

Литература

1. Клинические рекомендации сахарный диабет 1 типа у детей / Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов // Сахарный диабет. – 2020. –Т. 23, №1. – С. 6–49.
2. Куденцова, Л.А. Классификация сахарного диабета: новый взгляд на проблему / Л.А. Куденцова, Д.В. Давыдов, С.В. Чернавский [и др.] // Лечащий Врач. – 2022. – Т.25, №5–6. – С. 84–90. –DOI: 10.51793/OS.2022.25.6.015
3. Тимофеев, А.В. Диагностическая ценность применяющихся в России методов исследования антител к антигенам β-клеток. Классический иммунофлюоресцентный метод определения антител к островковым клеткам, радиоиммунный метод определения антител к глутаматдекарбоксилазе и иммуноферментные методы определения антител к тирозинфосфатазе и инсулину / А.В. Тимофеев, К.А. Горст, В.Ю. Уваров [и др.] // Сахарный диабет. 2016. –Т. 19, №4. – С. 331–340.
4. Корнева, К.Г. Прогностические иммунологические маркеры риска развития сахарного диабета 1 типа / К.Г. Корнева, Л.Г. Стронгин, В.Е. Загайнов [и др.] // Сахарный диабет. 2021. –Т. 24, №2. – С. 167–174. – doi: 10.14341/DM12308
5. Корнева, К.Г. Потенциальные факторы риска развития сахарного диабета 1 типа / К.Г. Корнева, Л.Г. Стронгин, В.Е. Загайнов [и др.] // Сахарный диабет. 2022. – Т. 25, №3. – С. 256–266. – doi: https://doi.org/10.14341/DM12573
6. Cho, C.E., Norman, M. Cesarean section and development of the immune system in the offspring / C.E. Cho, M. Norman // Am J Obstet Gynecol. – 2013. – Vol. 208, № 4. – P. 249–254. – doi: https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.08.009
7. Bonifacio, E. Predicting Type 1 Diabetes Using Biomarkers / E. Bonifacio // Diabetes Care. – 2015. – Vol. 38, №6. – P. 989–996. – doi: https://doi.org/10.2337/dc15-0101
8. Bosi, E. Impact of Age and Antibody Type on Progression From Single to Multiple Autoantibodies in Type 1 Diabetes Relatives / E. Bosi, D.C. Boulware, D.J. Becker [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2017. – Vol.102, №8. – P. 2881–2886. – doi: https://doi.org/10.1210/jc.2017-00569
9. Vehik, K. Reversion of β-Cell Autoimmunity Changes Risk of Type 1 Diabetes: TEDDY Study / K. Vehik, K.F. Lynch, D.A. Schat, [et al.] // Diabetes Care. – 2016. – Vol.39, №9. – P. 1535–1542. – doi: https://doi.org/10.2337/dc16-0181
10. So, M. Autoantibody Reversion: Changing Risk Categories in Multiple-Autoantibody–Positive Individuals / M. So, C. O'Rourke, H.T. Bahnson [et al.] // Diabetes Care. – 2020. – Vol.43, №4. – P. 913–917. – doi: https://doi.org/10.2337/dc19-1731

FEATURES OF ADAPTATION OF NEWBORNS FROM MOTHERS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS AND GESTATIONAL DIABETES MELLITUS DURING THE NEONATAL PERIOD

Pivtchenko T.P., Harachka A.M.

Belarusian State Medical University,
Minsk, Republic of Belarus

Diabetes mellitus (DM) is one of the acute medical and social problems, which is characterized by a rapid increase in the incidence rate in the general population and a tendency to develop a pathological condition at a younger age. For younger children, the development of type 1 diabetes is more typical. In this type of diabetes, the pathological process is autoimmune in nature, associated with total destruction of insulocytes and severe metabolic disorders.

Identification of high-risk groups for the development of type 1 diabetes among newborns will improve measures for the prevention of this disease.

Keywords: full-term newborn, type 1 diabetes mellitus, adaptation period.

Поступила 14.09.2023

УДК [616.36-02:616.341-008.931]-053.2

ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ ПРИ ЦЕЛИАКИИ У ДЕТЕЙ

Писарик Д.М., Саванович И.И.

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

Резюме. Целиакия – воспалительное заболевание кишечника, которое проявляется у генетически предрасположенных лиц при воздействии пищевого глютена. Несмотря на то, что заболевание в первую очередь поражает кишечник, клинические проявления целиакии весьма разнообразны, и заболевание может затрагивать многие органы, включая печень. Дисфункция печени, проявляющаяся при целиакии, варьирует от бессимптомного повышения печеночных ферментов или неспецифического реактивного гепатита до хронических заболеваний печени.

Ключевые слова: целиакия, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), безглютеновая диета, гипертрансаминаземия.

Введение. Целиакия – это заболевание, которое преимущественно поражает проксимальный отдел тонкой кишки и характеризуется стойкой непереносимостью глютена пшеницы и других клейковинных белков зерна, содержащихся в таких зерновых культурах, как ячмень, рожь и овес. Хотя целиакия известна как энтеропатия, это заболевание может вовлекать и другие органы. Повышенная кишечная проницаемость считается потенциальным триггером развития неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) у пациентов со стеатозом печени. Многочисленные исследования, проводимые на протяжении последних 40 лет, показали, что 9–42 % взрослых и 24–40 % детей с целиакией имеют повышенные уровни трансаминаз [1, 3]. Кроме того, выявлено, что повышение трансаминаз с неустановленной этиологией составляет 4 % у взрослых и 1,8 % у детей [2]. При целиакии единственным признаком может быть повышение активности печеночных ферментов, по этой причине необходимо исследование функции печени у детей, у которых впервые диагностировано данное заболевание [2, 6]. Повышение трансаминаз вследствие целиакии определяется как нарушение функции печени, вызванное глютеном, которое обычно возвращается к норме после 12 месяцев строгой безглютеновой диеты [4, 9].

Механизмы повышения трансаминаз, связанные с целиакией, до конца не изучены [5, 8]. Предполагается, что повышенная кишечная проницаемость при целиакии с повышенным уровнем трансаминаз может способствовать поступлению токсинов, микробных и других антигенов, цитокинов и других медиаторов поражения печени в портальный кровоток (и впоследствии в печень). Однако при наличии хронического заболевания печени и уровне трансаминаз, превышающем верхнюю норму более чем в пять раз, следует провести детальное обследование на предмет других заболеваний печени [7, 10].

Целиакия все чаще выявляется у детей, у которых отсутствуют какие-либо симптомы заболевания или наблюдаются его атипичные признаки. В данной статье представлены результаты лабораторных и инструментальных исследований 57 пациентов, находившихся на стационарном лечении в гастроэнтерологическом

отделении с диагнозом целиакия. Осведомленность врачей о возможных изменениях со стороны печени в случае целиакии позволит усовершенствовать подходы к диагностике и лечению НАЖБП.

Цель работы: исследовать клинические и лабораторные данные у пациентов детского возраста с целиакией, находившихся на стационарном лечении в гастроэнтерологическом отделении УЗ «3-я ГДКБ».

Материалы и методы. Получены данные 57 пациентов, 39 девочек и 18 мальчиков в возрасте от 9 до 17 лет с диагнозом целиакия. Диагноз целиакии установлен на основании сочетания клинических, серологических и гистопатологических данных. Для серодиагностики целиакии использованы показатели: антитела к деамидированному глиадину IgG и антитела к иммуноглобулину А к тканевой трансглютаминазе методом иммуноферментного анализа (ИФА). У детей с положительными антителами осуществлялось взятие биопсийного материала -– не менее 4 образцов из дистального отдела двенадцатиперстной кишки и не менее 1 из луковицы. Гистологические изменения в тонкой кишке варьировались от легкой степени, характеризующейся только увеличением интраэпителиальных лимфоцитов, до тяжелой атрофии слизистой оболочки с полной потерей ворсинок, усилением апоптоза эпителия и гиперплазией крипт. Степень тяжести гистологических изменений кишечника при целиакии оценивали по классификации Marsh. Наличие поражений типа Marsh 2 и 3 подтверждает диагноз. В исследование были включены результаты биопсии двенадцатиперстной кишки типов Marsh -2 и Marsh -3.

В биохимическогом анализе крови исследованы сывороточные уровни аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), альбумина, общего билирубина, прямого билирубина, общего холестерина, триглицеридов. Верхняя граница нормы АСТ и АЛТ составила 45 Ед/л.

Проведен анализ результатов УЗИ брюшной полости (УЗИ) пациентов. Степень стеатоза печени оценивали с помощью УЗИ на основе визуального анализа интенсивности эхогенности при условии оптимальной настройки усиления. Стеатоз оценивается I степенью (легкая степень), когда эхогенность незначительно повышена. При стеатозе 2 степени (умеренной) эхогенная печень закрывает эхогенные стенки ветвей воротной вены. При III степени (тяжелый стеатоз) эхогенная печень закрывает контур диафрагмы.

Оценка физического развития детей осуществлялась с использованием программ Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) «Антро» и «Антро плюс».

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программы Excel 2010 и Statistica (версия 10).

Результаты и их обсуждение. В исследование были включены 57 пациентов в возрасте от 9 до 17 лет, соответствующих критериям включения. Из 57 пациентов 39 (68 %) были девочки и 18 мальчики (32 %). Причинами для обследования стали задержка роста (19 пациентов), боль в животе (22 пациента), диарея (9 пациентов), запор (7 пациентов).

На момент постановки диагноза у 9 (15,8 %) пациентов выявлен повышенный уровень АЛТ. Уровень АЛТ вернулся к нормальным значениям у 6 (10,5 %) этих пациентов на безглютеновой диете. Повышенный уровень АСТ отмечался у 5 пациентов (8,8 %). Общий билирубин был повышен у одного пациента.

Повышенный уровень ГГТ наблюдался у 4 пациентов (7 %). Повышенный уровень ЩФ выявлен у 5 пациентов (8,8 %). Уровни общего холестерина и триглицеридов соответствовали референтным значениям у всех пациентов. Показатели общего билирубина и его фракций оказались повышенными у 3 пациентов (5,3 %).

УЗИ брюшной полости было выполнено всем детям. Гепатомегалия была обнаружена у 8 (14 %) пациентов, расширение желчных протоков у 2 (3,5 %) пациентов. Признаки стеатоза по данным УЗИ выявлены у 4 пациентов с гепатомегалией.

Биопсия печени была выполнена 1 пациенту, у которого наблюдалось одновременное повышение АЛТ и АСТ, а также признаки стеатоза по результатам УЗИ (выявлена крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов) и 1 пациенту с одновременным повышением АЛТ и ГГТ (выявлен склерозирующий холангит).

У пациентов также проводилось исследование на предмет других возможных причин повышения трансаминаз, таких как вирусные гепатиты. Гепатиты В и С у пациентов не выявлены.

У 8 детей из 57 соотношение ИМТ/возраст превысило одно стандартное отклонение, у 2 составило более 2 стандартных отклонений, у остальных соответствовало возрастной норме.

Заключение. При целиакии может отмечаться поражение печени различной степени. Поскольку повышение уровня ферментов печени является относительно распространенным явлением на момент установления диагноза целиакии [7, 8], целесообразно проведение биохимического анализа крови с определением уровня трансаминаз всем пациентам с впервые установленным диагнозом целиакии. Проведение УЗИ органов брюшной полости позволит выявить признаки стеатоза печени и при стойкой гипертрансаминаземии решить вопрос о целесообразности проведения биопсии. Биопсия печени не требуется при впервые диагностированной целиакии с изолированной гипертрансаминаземией, однако необходима при подозрении на хроническое холестатическое заболевание печени при недостаточности данных неинвазивных методов исследования для установления диагноза.

На основании вышеизложенных данных можно сделать вывод о существовании связи между целиакией и НАЖБП. Точный патогенез НАЖБП при целиакии неясен [10]. Некоторые исследователи предполагают, что клеточный стресс у пациентов с целиакией, может спровоцировать возникновение НАЖБП [8]. Кишечная проницаемость увеличивается при целиакии, а также при НАЖБП [6]. Считается, что TNF-α, который опосредует повреждение при целиакии и повышается у лиц с НАСГ, опосредует действие эндотоксина, потенциально вызывая повреждение у пациентов с неалкогольной жировой дистрофией печени и индуцируя НАСГ [5, 7, 8]. Выяснение связи между НАЖБП и целиакией важно, поскольку оно определяет потенциально предотвратимую и поддающуюся лечению причину заболевания печени у пациентов с целиакией. Однако, взаимосвязь стеатоза печени с целиакией может быть случайной находкой, а не истинной ассоциацией. Кроме того, жировая инфильтрация печени может быть вторичной по отношению к быстрой потере веса или нарушению всасывания [4]. Необходимо проведение дальнейших исследований для понимания характера установленной взаимосвязи.

Ранняя диагностика и лечение целиакии имеют важное значение, поскольку безглютеновая диета может как облегчить симптомы, так и предотвратить более серьезное повреждение печени, связанное с целиакией. Если повышение уровня

печеночных ферментов сохраняется в течение 1 года, несмотря на строгую диету, следует запланировать дальнейшее детальное обследование для выявления причины. Хотя аутоиммунные заболевания печени в меньшей степени связаны с целиакией, их диагностика важна при лечении пациентов с тяжелыми клиническими проявлениями [5].

С другой стороны, вопрос о необходимости скрининга всех пациентов с НАЖБП на наличие целиакии является спорным. Тем не менее клиническое подозрение может возникнуть из-за наличия классических симптомов мальабсорбции или низкого индекса массы тела, что приводит к активному скринингу антител к тканевой трансглютаминазе и ранней диагностике целиакии. Безглютеновая диета может улучшить печеночные показатели в биохимическом анализе крови и проявления стеатоза печени у пациентов с НАЖБП и целиакией. Учитывая клиническую гетерогенность НАЖБП и сопутствующих заболеваний, выявление точных причин указанных состояний поможет в разработке таргетной терапии. Международные рекомендации по ведению пациентов с НАЖБП рекомендуют проводить диагностический поиск других заболеваний, таких как целиакия, которые могут возникать при стеатозе печени и лечение которых отличается от лечения НАЖБП, даже при наличии метаболических факторов риска. Целиакия представляет собой заболевание, для диагностики которого требуется целенаправленное лечение, приносящее пользу пациенту. Этот подход не только снижает риск развития более тяжелых поражений печени, связанных с целиакией, но также известно, что безглютеновая диета может предотвратить осложнения целиакии, такие как злокачественные новообразования кишечника и некоторые аутоиммунные заболевания.

Нарушения со стороны печени являются частыми внекишечными проявлениями у пациентов с целиакией и варьируются от легкого поражения до тяжелого заболевания печени. Так называемый глютеновый гепатит – частое, доброкачественное, клинически бессимптомное заболевание, которое разрешается при соблюдении безглютеновой диеты. Аутоиммунные заболевания печени встречаются реже и в большинстве случаев связаны с клиническими признаками и симптомами хронических заболеваний печени, которые требуют специфической иммуносупрессивной терапии, а не только безглютеновой диеты. Хотя и редко целиакия также может быть связана с тяжелым поражением печени, требующим трансплантации печени. В свете этого ранняя диагностика и лечение хронических и тяжелых заболеваний печени, связанных с целиакией, могут играть важную роль в предотвращении развития осложнений. С этой целью скрининг поражения печени у детей с целиакией, а также серологический скрининг целиакии у пациентов с заболеваниями печени должен стать рутинной практикой.

Будущие исследования, сосредоточенные на патофизиологических механизмах, особенно на роли изменений в микробиоте и кишечной проницаемости, могут помочь понять влияние одного заболевания на другое. Кроме того, для поддержки процесса принятия клинических решений необходимы долговременные исследования, которые позволят оценить прогрессирование клинических и лабораторных изменений у пациентов, особенно влияние целиакии на исходы НАЖБП.

Литература

1. Ludvigsson, J.F. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms / J.F. Ludvigsson [et al.] // Gut. – 2013. – Vol. 62. – P. 43–52.
2. Hagander, B. Hepatic injury in adult coeliac disease / B. Hagander [et al.] // The Lancet. – 1977. – Vol. 310. – P. 270–272.
3. Bardella, M.T. Prevalence of hypertransaminasemia in adult celiac patients and effect of gluten-free diet / M.T. Bardella [et al.] // Hepatology. – 1995. –Vol. 22. – P. 833–836.
4. Castillo, N.E. Prevalence of abnormal liver function tests in celiac disease and the effect of a gluten-free diet in the US population / N.E. Castillo [et al.] // Am J Gastroenterol. – 2015. – Vol. 110. – P. 1216–1222.
5. Sainsbury, A. Meta-analysis: coeliac disease and hypertransaminasaemia / A. Sainsbury, D.S. Sanders, A.C. Ford //Aliment Pharmacol Ther. – 2011. – Vol. 34. – P. 33–40.
6. Iorio, R. Hypertransaminasemia in childhood as a marker of genetic liver disorders / R. Iorio [et al.] // J Gastroenterol. – 2005. – Vol. 40. – P. 820–826.
7. Bukowski, J.S. Assessment of hypertransaminasaemia in children with newly diagnosed coeliac disease / J.S. Bukowski [et al.] // Pediatr Pol. – 2018. – Vol. 93. – P. 139–143.
8. Farrell, R.J. Celiac sprue / R.J. Farrell, C.P. Kelly // N Engl J Med. – 2002. – Vol. 346. – P. 180–188.
9. Di Biase, A.R. Autoimmune liver diseases in a pediatric population with coeliac disease – a 10-year single-center experience / A.R. Di Biase [et al.] // Aliment Pharmacol Ther. – 2010. – Vol. 31. – P. 253–260.
10. Jericho, H. Extraintestinal Manifestations of Celiac Disease: Effectiveness of the Gluten-Free Diet / H. Jericho, N. Sansotta, S. Guandalini // J Pediatr Gastroenterol Nutr. – 2017. – Vol. 65. – P. 75–79.

LIVER DAMAGE IN CELIAC DISEASE IN CHILDREN

Pisarik D.M., Savanovich I.I.

Belarusian State Medical University,
Minsk, Republic of Belarus

Although celiac disease primarily affects the intestines, the disease's clinical manifestations are varied and can affect many organs, including the liver. Celiac disease is increasingly being identified in children who do not have any symptoms of the disease or have atypical signs. Increased intestinal permeability is considered a potential trigger for the development of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) in patients with hepatic steatosis.This article presents the results of laboratory and instrumental studies of 57 patients who were hospitalized in the gastroenterology department with a diagnosis of celiac disease. Awareness of pediatricians about possible changes in the liver in the case of celiac disease will improve approaches to the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease.

Keywords: celiac disease, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), gluten-free diet, hypertransaminasemia.

Поступила 15.10.2023

УДК 616-002-053.2:618.514.8

ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ И СОСТОЯНИЙ РАННЕГО НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ МАТЕРЯМИ С ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ РАЗРЫВОМ ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК

Прилуцкая В.А.[1], Васильев С.А.[2], Свирская О.А.[2], Бойдак М.П.[1,2], Виктор С.А.[2], Король-Захаревская Е.Л.[1,2]

[1] Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
[2] Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
г.Минск, Республика Беларусь

Резюме. Проведены оценка влияния длительности пролонгирования беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек, на заболеваемость новорожденных, анализ частоты и степени тяжести наиболее распространенных заболеваний и состояний неонатального периода в зависимости от способа родоразрешения по данным ретроспективного анализа медицинской документации. Показана высокая частота осложненного течения раннего неонатального периода, реализации инфекционно-воспалительных заболеваний (сепсис, инфекция специфичная для перинатального периода, врожденная пневмония) у недоношенных новорожденных детей, рожденных женщинами с преждевременным излитием околоплодных вод в сроке беременности 154–196 дней. Установлено, что плановое кесарево сечение на фоне эффективной выжидательной акушерской тактики улучшает прогноз у данной категории недоношенных детей.

Ключевые слова: новорожденные, недоношенные, инфекционно-воспалительные заболевания, беременность, преждевременный разрыв плодных оболочек, кесарево сечение.

Введение. Одной из важных задач отечественного здравоохранения является обеспечение здоровья населения на уровне современных достижений науки, снижение перинатальной и детской смертности. Решение этой задачи невозможно без внедрения современных методов оказания медицинской помощи детям, родившимся преждевременно [1, 2]. Преждевременные роды – одна из актуальных проблем с учетом высокой заболеваемости и потенциальной инвалидности детей [3]. Одной из причин преждевременных родов признан преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО) и преждевременное излитие околоплодных вод (ПИОВ). Традиционно инфекционно-воспалительный фактор рассматривается как лидирующий в патогенезе ПРПО [4]. В настоящее время не существует единого мнения по вопросу ведения родов с этим осложнением. Ряд авторов рекомендует выполнение индукции родов с момента установления факта ПРПО, другие предлагают выжидательную тактику [5, 6]. В ходе исследований Gupta S. et al. (2020) показано, что увеличение продолжительности безводного периода до 48 часов не приводит к росту частоты хориоамнионита [7]. Согласно результатам исследования Sibiude J. (2020), безопасной является выжидательная тактика до 72 часов без ухудшения материнских и перинатальных исходов [8].

Успехи перинатологии и неонатальной реанимации позволили сохранять жизнь и выхаживать глубоко недоношенных детей. Одними из самых распространенных патологий неонатального периода у пациентов с экстремально и очень низкой массой тела являются инфекционно-воспалительные заболевания [9]. В структуре смертности в отделениях реанимации для новорожденных причины, связанные с инфекционными осложнениями, уверенно занимают 3-е место. Высокая частота инфицирования недоношенных детей обусловлена незрелостью защитных систем организма, наличием стресс-факторов, ввиду необходимости перестройки и адаптации органов и систем к внеутробной жизни, частым присутствием патологических процессов со стороны материнского организма, необходимостью проведения инвазивных процедур с целью поддержания жизнеобеспечение при угрожающих состояниях. В связи с этим активно исследуются способы ранней и точной диагностики инфекционных процессов [10, 11].

Однако окончательно не разработаны методы прогнозирования и профилактики ранних преждевременных родов, а факторы, приводящие к ПРПО и ПИОВ, остаются дискуссионными до настоящего времени.

Цель исследования: проанализировать особенности раннего неонатального периода у недоношенных новорожденных в зависимости от способа родоразрешения их матерей с ПРПО в сроке беременности 154–196 дней.

Материал и методы исследования. Ретроспективное одноцентровое исследование. Обследовано 173 беременные женщины с преждевременным излитием околоплодных вод в сроке беременности 154–196 дней и их недоношенные дети, получавшие медицинскую помощь в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» (РНПЦ «Мать и дитя»). Среди недоношенных 87 (50,3 %) девочек, 86 (49,7 %) мальчиков. В одном случае отмечалась интранатальная гибель новорожденного. Гестационный возраст при рождении составил 191 (185–196) дней, колебался от 168 до 230 дней. Среди 172 новорожденных детей через естественный родовые пути родился 21 новорожденный (Гр1), при плановом кесаревом сечении – 125 детей (Гр2), путем экстренного кесарева сечения – 26 младенцев (Гр3). Среди детей групп наблюдения не отмечалось значимых различий по возрасту матерей (H=0,03; p=0,987), массе тела (МТ) (H=5,05; p=0,080) и росту (H=2,123; p=0,346), гестационной прибавке веса (H=3,73; p=0,155), беременности по счету (H=0,43; p=0,806).

Проведен анализ анамнестических данных (возраст, антропометрические показатели, паритет, наличие сопутствующей гинекологической и соматической патологии), течения беременности и родов, состояния новорожденного, результатов лабораторных исследований пациентов неонатального периода, гистологии последа. Данные анамнеза матерей, состояния здоровья и результатов лабораторно-инструментального обследования новорожденных детей получены путем выкопировки результатов обследования из медицинской документации: форма № 112/у «История развития ребенка»; форма № 096/у «История родов»; форма № 097/у «История развития новорожденного»; форма №113/у «Обменная карта», форма № 003/у-07 «Медицинская карта стационарного пациента» с заполнением компьютерной базы данных.

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался по формуле ВОЗ:

$$ИМТ= m / L^2$$

где – ИМТ – индекс массы тела, кг/м ^{2},

m – масса тела, кг,

L – длина тела, м^2.

Для оценки показателей физического развития детей к моменту рождения использовались центильные кривые параметров развития (Fenton T.R., 2013) в зависимости от гестационного возраста, программа INTERGROWTH-21st [12, 13]. ИМТ новорожденных рассчитан с помощью антропометрического калькулятора программы WHO Anthro [14].

Гармоничность развития новорожденных оценена с использованием коэффициента гармоничности (КГ), рассчитанного по формуле:

$$КГ = m / L^3$$

где – КГ – коэффициент гармоничности, кг/м ^{3},

m – масса тела, кг,

L – длина тела, м^3.

Данные общего анализа крови получены с использованием аппарата «Horiba ABX Pentra 60», кислотно-основного состояния – «ABL800 FLEX», основные биохимические константы – аппарата Thermo Scientific Konelab 30i.

Полученные результаты обработаны непараметрическими методами вариационной статистики с применением пакета прикладных программ Microsoft Excel, Statistica 10 (№BXXR207F38350FA-D). Определяли долю (%), медиану (Me) и интерквартильный размах (Q1–Q3). Для сравнения трех независимых выборок с количественными показателями использовали непараметрический Краскела-Уоллиса (H) и критерий z для множественности сравнения. 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). Статистически значимыми принимали различия при $p<0,05$ [15].

Результаты исследования и их обсуждение. Результаты анализа особенностей анамнестических и антропометрических характеристик недоношенных новорожденных детей обследованных групп с учетом способа родоразрешения матерей отражены в таблице 1. Установлены различия длительности выжидательной тактики при различных способах родоразрешения (p=0,016) соответственно гестационнного возраста детей при рождении (p<0,001). Выявлены статистически значимые различия исходных антропометрических показателей недоношенных новорожденных (МТ – p<0,001, длина тела – p=0,002) и их оценки по шкале Апгар на 1-й минуте (p=0,015).

Таблица 1 – Особенности анамнестических и антропометрических характеристик недоношенных новорожденных детей обследованных групп с учетом способа родоразрешения матерей, Me (Q1–Q3)

Показатель	Недоношенные новорожденные			Статистическая значимость различий
	Гр1 (n=21)	Гр2 (n=125)	Гр3 (n=27)	
Срок беременности при ПИОВ, дней	182 (176–188)	187 (181–191)	180 (176–188)	H=7,85; p=0,019 z_{1-2}=2,49; p=0,039
Срок беременности при ПИОВ, недель	26 (25–27)	26 (25–27)	25 (25–26)	H=8,36; p=0,015 z_{1-2}=2,52; p=0,035
Выжидательная тактика, дней	3 (2–4)	5 (2–11)	3 (1–5)	H=8,31; p=0,016
Гестационный возраст при рождении, дней	187 (178–192)	193 (187–197)	188 (180–191)	H=16,7; p<0,001 z_{1-2}=3,09; p=0,006 z_{2-3}=3,12; p=0,005
Масса тела, г	920 (830–990)	990 (890–1170)	870 (780–980)	H=14,1; p<0,001 z_{1-2}=3,45; p=0,002

Продолжение таблицы 1

Показатель	Недоношенные новорожденные			Статистическая значимость различий
	Гр1 (n=21)	Гр2 (n=125)	Гр3 (n=27)	
Длина тела, см	33,0 (32,0–36,0)	35,0 (33,0–38,0)	34,0 (30,0–35,0)	H=12,5; p=0,002 z_{1-2}=2,42; p=0,047 z_{2-3}=2,91; p=0,011
Окружность головы, см	24,0 (23,0–25,0)	26,0 (24,0–27,0)	24,0 (22,0–25,0)	H=24,4; p<0,001 z_{1-2}=2,85; p=0,013 z_{2-3}=4,37; p<0,001
Окружность груди, см	22,0 (21,0–23,0)	23,0 (22,0–24,0)	22,0 (21,0–24,0)	H=6,35; p=0,042
ИМТ, кг/м^2	8,11 (7,80–8,59)	8,25 (7,23–9,08)	8,18 (7,01–8,72)	H=0,97; p=0,616
КГ, кг/м^3	22,93 (22,51–26,55)	23,10 (20,31–26,16)	23,79 (20,29–26,58)	H=2,13; p=0,345 z_{1-2}=3,45; p=0,002
Оценка по шкале Апгар на 1 минуте, баллов	5 (4–6)	6 (5–7)	6 (4–6)	H=8,35; p=0,015 z_{1-2}=2,41; p=0,047

Структура основных заболеваний и состояний в раннем неонатальном периоде среди обследованных недоношенных представлена в таблице 2. Инфекция, специфичная для перинатального периода, зарегистрирована в 2 раза чаще среди детей, рожденных через естественные родовые пути, по сравнению с плановым кесаревым сечением (23,8 % и 11,2 %).

Таблица 2 – Характеристика заболеваний и состояний раннего неонатального периода у обследованных недоношенных новорожденных с учетом способа родоразрешения, абс. числ. (%)

Показатель	Недоношенные новорожденные			Статистическая значимость различий
	Гр1 (n=21)	Гр2 (n=125)	Гр3 (n=26)	
Болезнь гиалиновых мембран	21 (100)	124 (99,2)	26 (100)	χ^2=0,39, p=0,824
Инфекция, специфичная для перинатального периода	5 (23,8)	14 (11,2)	5 (19,2)	χ^2=3,09, p=0,213
Сепсис	9 (42,9)	41 (32,8)	9 (34,6)	χ^2=0,81, p=0,668
Врожденная пневмония	13 (61,9)	79 (63,2)	12 (46,2)	χ^2=2,64, p=0,268
ВЖК 3–4 степени	4 (19,1)	32 (25,6)	5 (19,2)	χ^2=0,78, p=0,676
ДВС-синдром	4 (19,1)	27 (21,6)	5 (19,2)	χ^2=0,12, p=0,940

Учитывая важность учета стандартных общеклинических показателей при динамическом клиническом наблюдении нами проанализированы результаты общего и биохимического анализов крови, показатели кислотно-основного состояния, уровни лактата и глюкозы в крови. Содержание лейкоцитов у новорожденных Гр1 на 1-е сутки жизни составило 6,4 (4,1−13,9) $\times 10^9$/л, что было статистически ниже уровней у пациентов Гр2 и Гр3 (11,8 (8,3−15,8)$\times 10^9$/л и 16,0 (10,0−19,2)$\times 10^9$/л соответственно, H=8,67, p=0,017; z_{1-3}=2,81, p=0,014). При анализе лабораторных показателей на 3–5-е сутки нами не установлено статически значимых различий лейкоцитоза, уровней лактата и глюкозы крови, что согласуется с результатами исследований других авторов [16, 17].

Нами установлены статистически значимые различия длительности госпитализации в отделение интенсивной терапии и реанимации (ОИТР) новорожденных групп исследования (таблица 3): при плановом оперативном родоразрешении на фоне более длительной выжидательной тактики (5 (2–11) дней) продолжительность госпитализации новорожденного в ОИТР была меньше (31 (18–44) день, p=0,038).

Таблица 3 – Особенности оказания медицинской помощи недоношенным новорожденным детям обследованных групп с учетом способа родоразрешения матерей, Me (Q1–Q3)

Показатель	Недоношенные новорожденные			Статистическая значимость различий
	Гр1 (n=21)	Гр2 (n=125)	Гр3 (n=26)	
Длительность госпитализации ОИТР, дней	43 (29–61)	31 (18–44)	45 (24–55)	H=6,56; p=0,038
Длительность ИВЛ, дней	27 (9–38)	11 (2–15)	17 (4–38)	H=5,89; p=0,053

У глубоконедоношенных новорожденных, родившихся от матерей с преждевременным разрывом плодных оболочек и нуждающихся в оказании медицинской помощи в условиях ОИТР, значительно повышается риск реализации инфекционно–воспалительных заболеваний [2, 10, 11]. В этой ситуации особую значимость приобретает раннее прогнозирование осложненного течения периода адаптации с использованием биомаркеров, позволяющих рано диагностировать заболевания и мониторировать эффективность оказания помощи. Полученные нами данные обосновывают важность дальнейших исследований.

Заключение

1. Установлена высокая частота осложненного течения раннего неонатального периода, реализации инфекционно–воспалительных заболеваний (сепсис, инфекция специфичная для перинатального периода, врожденная пневмония) у недоношенных новорожденных детей, рожденных женщинами с преждевременным излитием околоплодных вод в сроке беременности 154–196 дней.

2. Плановое кесарево сечение у женщин с ПРПО в сроке беременности 154–196 дней на фоне эффективной выжидательной акушерской тактики улучшает прогноз и сокращает сроки оказания медицинской помощи в ОИТР у недоношенных новорожденных.

3. Разработка перинатальных критериев реализации инфекционно-воспалительных заболеваний недоношенных новорожденных от матерей с ПРПО в сроке беременности 154–196 дней позволит осуществить дифференцированный подход при принятии решения о сроках и методе родоразрешения при проведении перинатального консилиума в РНПЦ «Мать и дитя».

Литература

1. Васильев, С.А. 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. Мосько, П.Л. Заболеваемость новорожденных – достижения и нерешенные проблемы / П.Л. Мосько, Г.А. Шишко, Т.В. Калинина, М.В. Артюшевская // От истоков к достижениям XXI века: сб. науч. тр. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посв. 90-летию БелМАПО, Минск, 7–8 октября 2021 г. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Белорус. мед. акад. последипломн. образования; редколл. А.Н. Чуканов [и др.]. – Минск: БелМАПО, 2021. – С. 474−478.

3. Болотских, В.М., Милютина, Ю.П. Преждевременное излитие околоплодных вод: иммунологические и биохимические аспекты проблемы, вопросы диагностики и тактики ведения / В.М.. Болотских, Ю.П. Милютина // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – Т. 60, № 4. – С. 104–116.

4. Kim, C.J. Acute chorioamnionitis and funisitis: definition, pathologic features, and clinical significance / C.J. Kim [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2015. – Vol. 213, № 4 Suppl. – P. 29–52.

5. Шубитидзе, Н.Г. Исходы беременности при преждевременном излитии околоплодных вод в зависимости от длительности ее пролонгирования / Н.Г. Шубитидзе, Т.А. Густоварова, И.И. Таборидзе, Г.Д. Бельская // Наука молодых–Eruditio Juvenium. – 2021. – 9(2). – С. 258–266.

6. Дятлова, Л.И., Глухова, Т.Н. Роль пролонгирования недоношенной беременности, осложненной преждевременным излитием околоплодных вод, в формировании иммунологических механизмов защиты у новорожденных / Л.И. Дятлова, Т.Н. Глухова // Бюллетень медицинской науки. – 2022. – № 1 (25). – С. 5–9.

7. Gupta, S. Neonatal complications in women with premature rupture of membranes (PROM) at term and near term and its correlation with time elapsed since PROM to delivery / S. Gupta, S. Malik, S. Gupta // Trop. Doct. – 2020. – Vol. 50, № 1. – P. 8–11.

8. Sibiude, J. Term Prelabor Rupture of Membranes: CNGOF Guidelines for Clinical Practice – Timing of Labor Induction / J. Sibiude // Gynecol. Obstet. Fertil. Senol. – 2020. – Vol. 48, № 1. – P. 35–47.

9. Никитина, И.В. Прокальцитонин в диагностике инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных / И.В. Никитина, О.В. Ионов, О.В. Милая // Неонатология: новости, мнения, обучение. − 2014. − № 4. − С. 96−103.

10. Hedegaard, S.S. Diagnostic utility of biomarkers for neonatal sepsis – a systematic review / S.S. Hedegaard [et al.] // Infect. Dis. – 2015. – Vol. 47, № 3. – P. 117–124.

11. Обедин, А.Н., Васильев А.Ю. Значимость новых маркеров для диагностики неонатального сепсиса // Анестезиология и реаниматология. – 2021. − №2. – С. 45−49.

12. Fenton, T.R., Kim, J.H. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants / T.R. Fenton, J.H. Kim // BMC Pediatrics. – 2013. – № 13. – P. 59.

13. The Global Health network [electronic resource]. Available at https://intergrowth21.tghn.org/standards-tools/. (дата обращения: 30.08.2023).

14. Blossner, M. WHO Anthro 3.2.2 [Электронный ресурс] : software WHO Anthro for PC / M. Blossner, A. Siyam, E. Borghi. – Электрон.прогр.. – Geneva: Department of Nutrition WHO, 2009. Режим доступа: http://www.who.int/childgrowth/sofware/ru (дата обращения: 30.08.2023).

15. 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.

16. Иванова, О.Н., Григорьев, Е.В. Диагностические маркеры раннего неонатального сепсиса – ограничения и перспективы / О.Н. Иванова, Е.В. Григорьев // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 6. – С. 72−79.

17. Ионов, О.В. Является ли лейкоцитоз значимым диагностическим маркером инфекционно-воспалительных заболеваний у недоношенных новорожденных в возрасте старше 72 ч жизни? / О.В. Ионов [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2016. – № 1 (11). – С. 81−88.

CHARACTERISTICS OF DISEASES AND CONDITIONS OF THE EARLY NEONATAL PERIOD IN PREMATURE BABIES BORN TO MOTHERS WITH PREMATURE RUPTURE OF MEMBERS

Prylutskaya V.A.[1], Vasiliev S.A.[2], Svirskaya O.A.[2], Boydak M.P.[1,2], Victor S.A.[2], Korol-Zakharevskaya E.L.[1,2]

[1] Educational institution «Belarusian State Medical University»,
[2] State institution "Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child»,
Minsk, Republic of Belarus

Abstract. An assessment was made of the influence of the duration of prolongation of pregnancy, complicated by premature rupture of membranes, on the morbidity of newborns, and an analysis of the frequency and severity of the most common diseases and conditions of the neonatal period, depending on the method of delivery, according to a retrospective analysis of medical records. A high frequency of complicated course of the early neonatal period, the occurrence of infectious and inflammatory diseases (sepsis,

infection specific to the perinatal period, congenital pneumonia) in premature newborns born to women with premature rupture of amniotic fluid at gestational age of 154–196 days has been shown. It has been established that planned cesarean section against the background of effective expectant obstetric tactics improves the prognosis in this category of premature infants.

Keywords: newborns, premature babies, infectious and inflammatory diseases, pregnancy, premature rupture of membranes, cesarean section.

Поступила 15.10.2023

УДК 616-053.31:378.4.016

ТРАДИЦИИ И ИННОВАЦИИ В ПРЕПОДАВАНИИ НЕОНАТОЛОГИИ НА 1-й КАФЕДРЕ ДЕТСКИХ БОЛЕЗНЕЙ БЕЛОРУССКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

Прилуцкая В.А., Сапотницкий А.В., Ткаченко А.К., Елиневская Г.Ф., Филипович Е.К., Зайцева Е.С., Король-Захаревская Е.Л.

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

Резюме. В статье представлен опыт работы 1-й кафедры детских болезней Белорусского государственного медицинского университета по преподаванию неонатологии и основные положения научно-практической деятельности в области неонатологии за период с 1983 по 2023 годы. Отражены наиболее значимые достижения сотрудников кафедры в науке, преподавании и организации охраны здоровья новорожденных и детей первого года жизни. В статье представлены основные направления развития педагогической и научной деятельности, описаны результаты научных исследований, кандидатских и докторских диссертаций, приводятся сведения о новых формах организации учебного процесса на 1-й кафедре детских болезней. Намечены перспективы развития неонатологии в университете.

Ключевые слова: кафедра детских болезней, неонатология, новорожденные, преподавание, традиции, инновации.

Введение. Современные реалии требуют подготовки специалистов в области медицины в соответствии с передовым опытом науки. Сегодня именно практико-ориентированность образовательных технологий является основой подготовки высококвалифицированных кадров, необходимых для качественного оказания медицинской помощи детскому населению страны. Ведь наряду с необходимостью освоения большого объема теоретических знаний, студент медицинского университета к окончанию учебы должен уверенно освоить целый ряд практических умений и навыков, которые необходимы с первых дней профессиональной деятельности [1]. Оценивая достижения в преподавании педиатрии и неонатологии, в частности, важно знать основные знаковые исторические вехи, роль конкретных преподавателей,

имевших определенные заслуги в становлении педиатрической науки и в деле подготовки врачей-неонатологов и врачей-педиатров по вопросам неонатологии.

Цель исследования: проанализировать тренды традиционных и инновационных форм работы в преподавании неонатологии на 1-й кафедре детских болезней Белорусского государственного медицинского университета.

Начало истории 1-й кафедры детских болезней уходит в 1968 год: именно тогда профессор Иван Нестерович Усов организовал и возглавил кафедру факультетской педиатрии с курсом пропедевтики детских болезней педиатрического факультета Минского медицинского института (с 1984 г. – 1-я кафедра детских болезней) [2–4]. Преподавание неонатологии на кафедре было начато в 1983 году. Актуальность нового раздела была очень высока: наблюдался рост заболеваемости и смертности новорожденных детей. Поэтому подготовка будущих врачей-педиатров по темам перинатологии и неонатологии была особенно важна для улучшения ранней диагностики патологических состояний у новорожденных и детей раннего возраста. Впервые цикл неонатологии был организован на кафедре по инициативе и под руководством профессора И.Н. Усова в сентябре 1983 года. Первыми преподавателями стали к.м.н. Галина Федоровна Елиневская и к.м.н. Софья Кузьминична Левицкая: специалисты, имевшие как педагогический, так и клинический опыт работы в неонатологии [3, 5]. Первой клинической базой таких циклов стал 2-й городской родильный дом Минска. В 1989 году состав преподавателей цикла по неонатологии пополнил Александр Кириллович Ткаченко.

Большая работа для обеспечения качественного обучения на этапе становления преподавания неонатологии была выполнена коллективом кафедры. Доцент Г.Ф. Елиневская подготовила и читала студентам лекции по основным вопросам и проблемам неонатологии. Другие сотрудники кафедры активно участвовали в клинической работе, совершенствовали лечебно-диагностический процесс. В совместной работе с врачами акушерами-гинекологами роддома усовершенствовали современные для тех лет схемы первичной реанимации новорожденных при асфиксии, внедрили методику краниоцеребральной гипотермии при ишемически-гипоксических поражениях головного мозга. Также были оптимизированы методы респираторной терапии с помощью ИВЛ, внедрены методы СДППД для лечения респираторного дистресс-синдрома у недоношенных детей. Благодаря инициативе и активном участии преподавателей кафедры в роддоме были освоены и внедрены методы определения КОС и газов крови при асфиксии новорожденных, протромбинового индекса и проба Апта при геморрагическом синдроме, «пенный тест» для диагностики респираторных нарушений у недоношенных, «желатиновая» проба у пациентов с гемолитической болезнью новорожденных [2].

В 1997 году была организована вторая клиническая база в 7-й городской клинической больнице города Минска (в настоящее время государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»). Это стало необходимым ввиду расширения программ и объема преподавания неонатологии, включения раздела неонатологии в программы обучения студентов 5-го и 6-го курсов лечебного и военно-медицинского факультетов, субординаторов, специализирующихся по акушерству-гинекологии и хирургии. В число сотрудников кафедры, пополнивших педагогический коллектив неонатологов, вошли кандидаты медицинских наук Юрчик Н.П., Катько Е.Н., Горячко А.Н., Прилуцкая В.А., ассистенты Бутыгина В.Л., Уварова Е.В.

В настоящее время на 1-й кафедре детских болезней университета работает высококвалифицированный научно-педагогический коллектив врачей-неонатологов из 4 доцентов и 2 старших преподавателей. Учебно-педагогический процесс и лечебно-консультативная работа преподавателей осуществляется на двух современно оснащенных клинических базах: ГУ РНПЦ «Мать и дитя» (директор к.м.н. Васильев С.А.) и УЗ «Городской клинический родильный дом №2» (главный врач Середа О.Н.). Обе клинические базы, на которых проводится обучение студентов, являются учреждениями 3 и 4 технологических уровней перинатальной помощи, в которых применяется весь спектр современных технологий диагностики и лечения в неонатологии. В клиническом родильном доме №2 с 2008 года функционирует отделение реанимации и интенсивной терапии для новорожденных, с 2010 года открыто отделение выхаживания недоношенных детей. В РНПЦ «Мать и дитя» успешно выхаживаются недоношенные с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении, проводится лазерная коррекция ретинопатии недоношенных, медикаментозное лечение гемодинамически значимого открытого артериального протока, функционирует служба катамнестического наблюдения. В РНПЦ «Мать и дитя» долгие годы ведется генетическое консультирование с использованием высокотехнологичных методов диагностики врожденных и наследственных заболеваний у детей, проведение внутриутробных гемотрансфузий при гемолитической болезни, оказание медицинской помощи новорожденным, рожденных женщинами с эндокринопатиями, трансплантированными органами и онкозаболеваниями. В последние годы выполняются центральная гипотермия, исследование состава грудного молока.

Все это дает возможность обеспечить высокую эффективность вузовской подготовки студентов педиатрического факультета по неонатологии, которая соответствует современному динамичному развитию перинатологии. Такой уровень клинических баз дает возможности качественного проведения занятий по неонатологии с субординаторами по акушерству и гинекологии, анестезиологии и реанимации, детской хирургии. Это соответствует современным требованиям подготовки врачей смежных специальностей, главная цель которых − обеспечение демографической безопасности и формирование эффективной перинатальной помощи в стране.

Сотрудники кафедры осуществляют лечебно-консультативную работу в отделениях неонатального профиля в родильном доме, педиатрических отделениях для новорожденных, недоношенных новорожденных, педиатрическом отделении для детей с перинатальной патологией нервной системы, врожденной и наследственной патологией научно-практического центра. Лечебно-консультативная направленность успешно сочетается с организационно-методической и научной деятельностью по проблемам выхаживания и лечения недоношенных, крупновесных и маловесных младенцев и детей с последствиями перинатального поражения центральной нервной системы. Помимо консультативной работы на основных клинических базах неонатологи кафедры консультируют детей в 3-м родильном доме, детской инфекционной больнице города Минска, выезжают для консультации пациентов первого месяца жизни по линии Республиканского центра экстренной медицинской помощи, обеспечивают консультативную помощь в профессорско-преподавательском центре медицинского университета. Опытные преподаватели с длительным стажем имеют высшую и первую квалификационные врачебные категории, молодые – вторую квалификационную категорию. Доцент А.К. Ткаченко более 20 лет успешно выполняет

обязанности главного внештатного неонатолога Комитета по здравоохранению Мингорисполкома.

С 2014 года сотрудники кафедры активно проводят обучение студентов педиатрического факультета на базе симуляционно-аттестационного центра. Это дает возможность субординаторам по педиатрии осваивать навыки первичной реанимации новорожденных до уровня «владеть», учиться действовать в клинических ситуациях, требующих респираторной поддержки новорожденных, коррекции гемодинамики и инфузионной терапии с последующим дебрифингом и обсуждением допущенных ошибок. С 2018 года практическая часть государственного экзамена по педиатрии проводится в форме объективного структурированного клинического экзамена (ОСКЭ), одна из станций посвящена первичной реанимации новорожденного. С 2022 года тематическое заседание студенческого научного кружка кафедры по асфиксии новорожденных стало также реализовываться в симуляционно-аттестационном центре.

В течение 10 лет сотрудниками кафедры выполняется анонимное анкетирование студентов после занятий по неонатологии, первоначально использовались бумажные версии анкет, в течение последних 4 лет активно применятся технология электронных форм для удаленного анкетирования. За этот период проанкетировано более 550 студентов педиатрического и лечебного факультетов университета. Анализ анкетирования помогает постоянно получать обратную связь от студентов, субординаторов, оценивать эффективность занятий с использованием симуляционного обрудования, намечать пути совершенствования занятий. Результаты постоянно мониторируются, анализируются, публикуются в республиканских и международных научных журналах, докладываются на научных мероприятиях [6, 7, 8].

В рамках расширения подготовки студентов медицинского факультета иностранных учащихся на кафедре успешно внедрено преподавание раздела неонатологии на английском языке (доцент Уварова Е.В., ассистент Пивченко Т.П.).

С сентября 2023 года студенты 5 курса педиатрического факультета дополнительно изучают темы «перинатальная неврология», «перинатальные травматические повреждения нервной системы», «врожденные пороки развития ЦНС», «этапы развития нервной системы ребенка раннего возраста», обеспечено научно методическое обеспечение тематики занятий (доцент Филипович Е.К.).

В настоящее время на странице кафедры сайта университета размещены учебно-методические материалы (презентации лекций, учебно-методические пособия и учебные материалы). В 2014/2015 учебном году начали функционировать система дистанционного обучения студентов и создаваться электронные учебно-методические комплексы (ЭУМК). В 2023 году переработаны и актуализированы материалы 15 тем по неонатологии, ЭУМК по учебной дисциплине «Педиатрия» профиля субординатуры «Педиатрия» для специальности 1-79 01 02 "Педиатрия" и 5 тем ЭУМК «Педиатрия (в т.ч. неонатология) для субординатуры по детской хирургии».

За время существования на кафедре цикла неонатологии преподавателями было опубликовано более 350 печатных работ, подготовлено и издано 33 учебно-методических пособия для студентов, интернов, ординаторов, практических врачей, 9 инструкций по применению, получено 25 удостоверений на рационализаторские предложения, 3 патента Республики Беларусь на изобретение, 145 актов о внедрении новых методов диагностики и лечения новорожденных детей в клиническую практику и учебный процессы. Неонатологами кафедры опубликованы учебные пособия для студентов и врачей: разделы о новорожденном ребенке в издании «Здоровый

ребенок: Справочник педиатра» (1984, И.Н. Усов) [9], разделы по организации выхаживания недоношенных и переношенных новорожденных в «Справочнике семейного врача: Педиатрия» (1997, под ред. Г.П. Матвейкова, С.И. Тена); справочное пособие «Заболевания у новорожденных детей (клинические варианты и дифференциальная диагностика)» (2004, Г.Ф. Елиневская, Б.Л. Елиневский) [10]; раздел по неонатологии в учебном пособии «Педиатрия» (2008, под ред. М.В. Чичко, Е.М. Русаковой), учебное пособие «Генерализованные инфекции неонатального периода» (2020, под ред. А.К. Ткаченко и др.) [11]. Издан учебник «Неонатология» (2021, под ред. А.К. Ткаченко, А.А. Устинович) [12]. Данное учебное издание утверждено Министерством образования Республики Беларусь в качестве учебника для студентов учреждений высшего образования по специальности «Педиатрия» профилей субординатуры «Педиатрия», «Анестезиология, реаниматология и неонатология». В соавторстве с заведующим кафедрой, Академиком Национальной академии наук Беларуси подготовлены и вышли в свет три монографии «Аллергия у новорожденных детей» (2013, А.В. Сукало, Г.Ф. Елиневская, В.А. Прилуцкая) [13], «Большевесные новорожденные дети: перспективы физического развития и состояния здоровья» (2016, А.В. Сукало, Г.Ф. Елиневская, В.А. Прилуцкая) [14], «Клинические и медико-социальные основы оценки здоровья маловесных и крупновесных детей» (2022, В.А. Прилуцкая, А.В. Сукало) [15]. При непосредственном участии сотрудников кафедры разработаны, утверждены и введены в действие «Клинические протоколы диагностики, реанимации и интенсивной терапии в неонатологии» (приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь №81 от 28.01.2011, доцент А.К. Ткаченко), клинический протокол «Оказание медицинской помощи в неонатологии» (Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь №34 от 18.04.2022, доценты А.К. Ткаченко, В.А. Прилуцкая).

Педагогическая работа на кафедре постоянно совершенствуется, широко применяется тестовый контроль знаний, решение ситуационных задач, используются мультимедийные технологии. Особое место занимает приобретение практических навыков. В течение последних пятнадцати лет используются элементы симуляционных технологий для подготовки будущих врачей. Занятия с применением фантомов позволяют реалистично и эффективно отрабатывать навыки оказания помощи новорожденному ребенку. Много времени уделяется оценке данных исследований новорожденных, анализу рентгенограмм, расчету питания, инфузионной терапии, определению целевой антибиотикотерапии. По окончании цикла неонатологии проводится оценка уровня овладения знаниями и необходимыми практическими навыками (ознакомился, усвоил, приобрел необходимую компетентность). В плане оптимизации преподавания педиатрии, и неонатологии, в частности, рассматривается возможность использования интерактивного обучения будущих врачей.

Сотрудники кафедры традиционно участвуют и представляют результаты исследований на съездах педиатров, акушер-гинекологов и неонатологов, ежегодных Конгрессах специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технологии, качество» (Москва, РФ), Всероссийском научном форуме «Мать и дитя» (Москва, РФ), Национальном конгрессе с международным участием «Здоровые дети – будущее страны» (Санкт-Петербург, РФ), Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы в неонатологии» (Минск, РБ), Республиканской научно-практической конференции с международным участием

«Современные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности» (Минск, РБ) и др.

Преподаватели неонатологии проводят большой объем научно-исследовательской и организационно-методической работы. Изучение функционального состояния почек у новорожденных, особенностей иммунологической реактивности новорожденных группы риска внутриутробного инфицирования, патогенеза токсической эритемы у детей периода новорожденности стали основными научными направлениями в 80–90-е годы. Впервые в Республике Беларусь в 1990 году были разработаны и утверждены Министерством здравоохранения методические рекомендации по организации наблюдения за новорожденными детьми групп риска в родильном доме и детской поликлинике, которые используются в практическом здравоохранении до настоящего времени (доцент Г.Ф. Елиневская с соавт.). Г.Ф. Елиневская с соавторами также разработали и внедрили классификацию, программу диагностики и лечения токсической эритемы у новорожденных.

Новыми направлениями научной деятельности стало изучение особенностей клинической и метаболической адаптации крупновесных новорожденных детей (в рамках проекта Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (БРФФИ) «Влияние особенностей метаболизма крупновесных новорожденных детей на течение периода ранней и поздней адаптации»); оценка функции почек и почечного кровотока у недоношенных новорожденных в период назначения лекарственных препаратов, выявление закономерностей формирования лекарственной нефропатии у недоношенных детей; комплексная оценка физического развития недоношенных новорожденных детей с экстремально низкой массой тела при рождении; усовершенствование клинической практики вскармливания недоношенных новорожденных.

С 2014 года преподавателями обеспечено успешное выполнение и внедрение результатов исследований 7 научно-исследовательских работ: двух инновационных проектов, 2 заданий ОНТП «Здоровье матери и ребенка – основа здоровья нации», ГПНИ «Фундаментальные и прикладные науки – медицине», ГНТП «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг», двух проектов БРФФИ.

В течение анализируемого периода времени по неонатологии на кафедре защищено 5 кандидатских диссертаций и подготовлены к защите 2 докторские диссертации. В настоящее время доцентом Прилуцкой В.А. проводятся исследования по комплексной оценке состояния здоровья, особенностей адаптации крупновесных и маловесных новорожденных детей, выявлению клинических, метаболических и генетических предикторов нарушения роста и развития у данной категории младенцев, по усовершенствованию методов прогнозирования и медицинской профилактики обменных нарушений у новорожденных от матерей с сахарным диабетом и ожирением, исследования нутритивного статуса детей, рожденных с экстремально низкой массой тела. Доцентом Горячко А.Н. проводятся исследование предикторов и алгоритма диагностики сердечно-сосудистых и гематологических нарушений у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией, значимости искусственного интеллекта в определении вероятности развития врожденной пневмонии и геморрагического синдрома у новорожденных.

В соответствии с вызовами времени доцентом Ткаченко А.К. и соавт. были проанализированы особенности клинического течения короновирусной инфекции

COVID-19 у новорожденных детей [16], доцентом Сапотницким А.В. и соавт. – симуляционное обучение студентов педиатрического факультета в эпидемиологической ситуации 2020 года [17].

Сотрудники кафедры уделяют должное внимание научной и воспитательной работе со студентами, врачами-интернами и клиническими ординаторами. Регулярно проводятся тематические заседания студенческого научного кружка, обеспечиваются организация и проведение исследований студентами, помощь в подготовке и оформлении результатов исследований для докладов на межвузовских и международных конференциях молодых ученых и студентов, к участию в Республиканском конкурсе научных работ студентов высших учебных заведений Республики Беларусь, на которых воспитанники неонатологов регулярно завоевывают призовые места. За последние десять лет получены 7 дипломов I степени, 4 диплома II степени и 5 дипломов III степени. Молодые исследователи выступали с докладами в Москве, Санкт-Петербурге, Оренбурге, Пскове, Казани, Берлине, Варшаве и Лейпциге.

За достижения в практической и научной деятельности преподаватели-неонатологи награждены почетными грамотами Палаты представителей Национального собрания Республики Беларусь, Государственного комитета по науке и технологиям Республики Беларусь, Министерства здравоохранения Республики Беларусь, Комитета по здравоохранению Мингорисполкома, Белорусского государственного медицинского университета, нагрудными знаками «Отличник здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Беларусь, «Лучший наставник» Белорусского профсоюза работников здравоохранения, благодарностями Минского городского Совета депутатов.

Заключение. Анализ освоения и формирования профессиональных компетенций у студентов при преподавании раздела неонатологии учебной дисциплины педиатрия свидетельствует, что работа преподавателей 1-й кафедры детских болезней Белорусского государственного медицинского университета несомненно вносит значимый вклад в дальнейшее снижение показателей неонатальной и младенческой смертности в Республике Беларусь. Основную задачу коллектив видит в подготовке квалифицированных, адаптированных к современным условиям работы врачей-неонатологов и врачей-педиатров, способных к состраданию, милосердию и постоянному профессиональному самосовершенствованию.

В медицинском образовании все более актуальным выходит на первый план задача повышения эффективности медицинского обучения, акцент в направлении практикоориентированности. Это обусловлено постоянно возрастающим объемом информации, необходимым для освоения будущим врачом. Поэтому поиск и внедрение самых современных и действенных методов обучения студентов, способствующих прочному и осмысленному усвоению знаний и умений, был и остается в фокусе внимания профессорско-преподавательского состава кафедры. Исходя из нашего опыта, важными путями дальнейшего развития занятий по неонатологии в симуляционно-аттестационном центре видятся разработка междисциплинарных сценариев совместно с кафедрами акушерства и гинекологии, анестезиологии и реаниматологии, а также расширение практики тьюторства у студентов старших курсов.

В настоящее время коллектив кафедры, объединяющий опытных и молодых преподавателей, опираясь на лучшие традиции отечественной педиатрии и неонатологии, бережно сохраняя память о наших наставниках и учителях, продолжает движение к новым достижениям. Главными задачами коллектива кафедры

остаются совершенствование учебного процесса и проведение научных исследований по решению неотложных проблем сохранения жизни и здоровья детей.

Литература

1. Артюхина, А.И. Практическое занятие в высшей медицинской школе: учеб. пос. / А.И. Артюхина, В. И. Чумаков. – Волгоград: Изд-во ВолгГМУ, 2017. – 232 с.

2. Кислая, Е.И. Страница истории: 2-я детская больница г. Минска / Е.И. Кислая // Материалы XI республиканской научной конференции по истории медицины и фармации / отв. ред. Э.А. Вальчук, Е.М. Тищенко. – Минск: ГУ РНМБ, 2009. – С. 13–14.

3. Сукало, А.В. Аспекты деятельности 1-й кафедры детских болезней в области неонатологии. Экскурс в историю / А.В. Сукало, Г.Ф. Елиневская, А.К. Ткаченко, В.А. Прилуцкая // Медицинский журнал. – 2013. – №3. – С. 143–145.

4. Усов, И.Н. Развитие педиатрической науки в Республике Беларусь / И.Н. Усов // Здравоохранение Белоруссии. – 1994. – № 7. – С. 35–38.

5. Сикорский, А.В., Кулага, О.К., Жалейко, Г.А., Королева, Е.В. Научно-педагогические школы учреждения образования "Белорусский государственный медицинский университет": от прошлого к настоящему / А.В. Сикорский [и др.] // Медицинский журнал. – 2015. – № 1. – С. 149–153.

6. Мирончик, Н.В., Сапотницкий, А.В., Прилуцкая, В.А. Некоторые особенности симуляционного обучения основам неонатологии студентов медицинского университета / Н.В. Мирончик [и др.] // Виртуальные технологии в медицине. − 2016. – № 2 (16). – С. 58–59.

7. Сапотницкий, А.В., Прилуцкая, В.А., Мирончик, Н.В., Сукало, А.В., Зайцева, Е.С. Пути и возможности совершенствования симуляционных занятий у студентов пятого курса педиатрического факультета (по данным анкетирования) / А.В. Сапотницкий [и др.] // Здоровые дети – будущее страны: Материалы IV Национального конгресса с международным участием (Санкт-Петербург, 28 октября 2020 года). – [Опубл. в журн.] Детская медицина Северо-Запада. – 2020. – Т. 8, № 1. – С. 300.

8. Сапотницкий, А.В., Прилуцкая, А.В., Мирончик, Н.В., Филипович, Е.К. Эффективность и значимость симуляционного обучения педиатров-субординаторов педиатрического факультета Белорусского государственного медицинского университета / А.В. Сапотницкий [и др.] // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики : рецензир. ежегод. сб. науч. тр.: в 2 т. // М-во здравоохр. Респ. Беларусь, Бел. гос. мед. ун-т ; редкол.: С. П. Рубникович, В. А. Филонюк. – Минск : ИВЦ Минфина, 2022. – Вып. 12, Т. 1. – С. 447–451.

9. Усов, И.Н. Здоровый ребенок: Справочник педиатра: справочное издание / И.Н. Усов. – Минск: Беларусь, 1984. – 207 с.

10. Елиневская, Г.Ф. Заболевания у новорожденных детей: клин. варианты и дифференциальная диагностика / Г.Ф. Елиневская, Б.Л. Елиневский. – Минск: Беларусь, 2004. – 204 с.

11. Генерализованные инфекции неонатального периода / А.К. Ткаченко, А. А. Ключарёва, А. Н. Оскирко, О.Н. Романова, Т.Н. Самаль, Ю. А. Устинович; под ред. А.К. Ткаченко. – Минск : Вышэйшая школа, 2020. – 114 с.

12. Ткаченко, А.К. Неонатология : учебник / А.К. Ткаченко. А.А. Устинович, А.В. Сукало, А.А. Ключарева, О.Н. Романова, А.В. Солнцева, Г.М. Батян, Ю.А. Устинович, Л.В. Шалькевич, В.А. Прилуцкая, А.Н. Оскирко, Е.П. Кишкурно, В.А. Катько; под ред. А.К. Ткаченко. А.А. Устинович. – Минск : Вышэйшая школа, 2021. – 575 с.

13. Сукало, А.В. Аллергия у новорожденных детей / А.В. Сукало, Г.Ф. Елиневская, В.А. Прилуцкая – Минск: Беларуская навука, 2013. – 138 с.

14. Сукало, А.В. Большевесные новорожденные дети: перспективы физического развития и состояния здоровья / А.В. Сукало, Г.Ф. Елиневская, В.А. Прилуцкая. – Минск: Беларуская навука, 2016. – 87 с.

15. Прилуцкая, В.А. Клинические и медико-социальные основы оценки здоровья маловесных и крупновесных детей / В.А. Прилуцкая, А.В. Сукало. – Минск : Беларуская навука, 2022. − 300 с.

16. Ткаченко, А.К., Романова, О.Н., Коломиец, Н.Д., Тонко, О.В., Ханенко, О.Н., Твардовский, А.И. Особенности клинического течения короновирусной инфекции COVID-19 у новорожденных Клиническая инфектология и паразитология / А.К. Ткаченко [и др.]. – 2023. – Т. 12, № 2. – С. 131–141.

17. Сапотницкий, А.В., Прилуцкая, В.А., Мирончик, Н.В. Симуляционное обучение студентов педиатрического факультета в эпидемиологической ситуации 2020 года / А.В. Сапотницкий [и др.] // Тезисы V Инновационного Петербургского медицинского форума (Санкт-Петербург, 27–29 мая 2021 года). – [Опубл. в журн.] Трансляционная медицина. – 2021. – Приложение 1. – С. 42.

TRADITIONS AND INNOVATIONS IN THE TEACHING OF NEONATOLOGY AT THE 1st DEPARTMENT OF CHILDHOOD DISEASES OF THE BELARUSIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY

Prylutskaya V.A., Sapotnitsky A.V., Tkachenko A.K., Filipovich E.K., Elinevskaya G.F., Zaitseva E.S., Korol-Zakharevskaya E.L.

Belarusian State Medical University,
Minsk, Republic of Belarus

Resume. The article presents the experience of the 1st Department of Childhood Diseases of the Belarusian State Medical University in teaching neonatology and the main provisions of scientific and practical activities in the field of neonatology for the period from 1983 to 2023. The most significant achievements of the department's employees in science, teaching and organization of health care for newborns and children in the first year of life are reflected. The article presents the main directions of development of pedagogical and scientific activities, describes the results of scientific research, candidate and doctoral dissertations, and provides information about new forms of organizing the educational process at the 1st Department of Childhood Diseases. Prospects for the development of neonatology at the university are outlined.

Keywords: department of childhood diseases, neonatology, newborns, teaching, traditions, innovations.

Поступила 15.10.2023

УДК [616.36-036.12:616.1]-053.2

СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Прохорова И.С., Козыро И.А.

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

Резюме. Проведен анализ данных литературы касательно состояния сердца и сосудов у лиц с хроническими заболеваниями почек. Показана актуальность медицинской профилактики сердечно-сосудистой патологии у детей с хронической болезнью почек на ранних ее стадиях и необходимость продолжения исследований в данной области. Приведенные данные свидетельствуют о нехватке информации о факторах риска и биомаркерах сердечно-сосудистых заболеваний при хронической болезни почек у детей.

Ключевые слова: Хроническая болезнь почек (ХБП), сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), гипертрофия левого желудочка, систолическая и диастолическая дисфункция левого желудочка, эндотелиальная дисфункция.

Введение. В отчете United States Renal Data System (USRDS) [1] приводится информация, что 20–25 % детей на хроническом диализе или после трансплантации почки умирают от сердечно-сосудистых заболеваний, в то время как в общей популяции детей частота смерти от этих причин не превышает 3 %. Показатель смертности от кардиоваскулярных осложнений у детей с конечной стадией хронической болезни почек (ХБП) примерно в 1000 раз выше в сравнении с популяционным [2].

Дети с терминальной стадией ХБП имеют высокую, сопоставимую со взрослыми пациентами, распространенность традиционных и нефрогенных факторов кардиоваскулярного риска: у 52–81 % детей выявляется артериальная гипертензия, у 33–84 % – гиперлипидемия, 40–64 % имеют анемию, около 50 % – гипоальбуминемию и гиперпаратиреоз. Согласно CKiD (Chronic Kidney Disease in Children) исследованию, включившему 586 детей с ХБП 3–4-й стадии, артериальную гипертензию при разовых измерениях артериального давления имели 46 % детей, дислипидемию – 44 %, нарушение углеводного обмена – 21 % и ожирение – 15 %; у трети обследованных было выявлено сочетание нескольких неблагоприятных факторов. Только 26 % детей не имели традиционных факторов кардиоваскулярного риска [3].

Современные данные литературы наглядно демонстрируют высокую частоту кардиоваскулярной патологии у лиц с ХБП, в том числе в детском возрасте. Развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у этих пациентов обусловлено ранним ускоренным формированием традиционных факторов и наличием нефрогенных факторов сердечно-сосудистого риска [3]. Однако существует относительная нехватка информации о факторах риска и биомаркерах сердечно-сосудистых заболеваний при хронической болезни почек у детей [4]. Эти знания необходимы для оптимизации медицинской профилактики, диагностики и успешного лечения сердечно- сосудистой патологии у детей с ХБП на ранних стадиях, исходя из чего проведение исследования в этой области представляется актуальным.

Цель: проанализировать данные доступных источников литературы на предмет актуальности дальнейших исследований в области медицинской профилактики сердечно- сосудистой патологии у детей с хронической болезнью почек на ранних ее стадиях.

Материалы и методы. Данные литературы отечественных и зарубежных авторов за период с 2003 по 2023 годы. Проведен анализ данных литературы касательно исследований о состоянии сердца и сосудов у взрослых и детей с хроническими заболеваниями почек.

Результаты и их обсуждение. При хронической болезни почек медицинские проблемы не ограничиваются одним органом. Почки играют ведущую роль в регуляции артериального давления, общего периферического сосудистого сопротивления, диуреза, объема циркулирующей крови, плазмы и эритроцитов, периферической перфузии внутренних органов и тканей, их оксигенации и др. ХБП признана независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и эквивалентом ишемической болезни сердца по риску сердечно-сосудистых осложнений [5, 6]. Как отмечает G.Barkis [7], исторически почечная дисфункция рассматривалась изолированно от профиля кардиоваскулярного риска. Длительное время кардиологи при ведении пациентов с ССЗ не рассматривали нарушение функции почек как фактор риска развития и/или прогнозирования заболеваний сердечно-

сосудистой системы [7]. Только в 2003 г. в результате крупных эпидемиологических исследований кардиологи США смогли сделать заявление о том, что ХБП является фактором риска развития и прогрессирования ССЗ [7]. Доказано, что при хронической сердечной недостаточности нарушается функция почек, что в свою очередь ведет к усугублению хронической сердечной недостаточности и дальнейшему ухудшению почечной функции, а, следовательно, к прогрессированию почечной недостаточности, то есть формируется так называемый порочный круг [7].

На согласительной конференции ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative) в Венеции в 2008 г. C. Ronco и соавт. была предложена концепция кардиоренального синдрома (КРС) как патофизиологического состояния, при котором сочетание патологии сердца и почек усугубляет нарушение функции обоих органов [8]. Появление понятия «кардиоренального синдрома» подтверждает необходимость раннего выявления почечной патологии для стратификации риска, выработки стратегии и тактики лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. О том же свидетельствует эволюция диагностических критериев и значимости нарушения функции почек в рекомендациях ESC/ESH и ВНОК, появление совместных рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов и Научного общества нефрологов России по оценке функционального состояния почек и стратификации сердечно-сосудистого риска, а также появление новой медицинской специальности – кардионефрологии/нефрокардиологии [9].

За период с 2008 г. по настоящее время завершилось несколько крупных рандомизированных клинических исследований, позволивших оценить эффективность и безопасность антигипертензивных, липидмодифицирующих, диуретических препаратов и ультрафильтрации у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и ХБП, разработать новую стратегию и тактику кардионефропротекции. Результаты исследований ACCOMPLISH, ADVANCE, ALTITUDE, CARRESSHF, ONTARGET, ROADMAP, SHARP и др. легли в основу современных национальных и международных рекомендаций по ХБП, острой почечной патологии, артериальной гипертензии, кардиоваскулярной профилактике, нарушениям липидного обмена.

В ходе дальнейшего изучения кардиоренальных взаимодействий на фоне хронической болезни почек, стало рассматриваться понятие кардиоваскулярной болезни (КВБ) – прогрессирующего поражения сердечно-сосудистой системы, обусловленного воздействием комплекса факторов, связанных с хронической болезнью почек. Кардиоваскулярная болезнь является основной причиной сокращения продолжительности жизни в этой группе пациентов. Так, кардиоваскулярные осложнения являются причиной смерти детей и подростков с ХБП 5 стадии в 25–32 % случаев [3, 5, 6]. По сведениям из Системы данных о почечной недостаточности Соединенных Штатов Америки (USRD), 2011 г. в общей популяции лиц от 1 до 24 лет смертность от кардиологических причин составила 3 %. У пациентов в возрасте от 0 до 19 лет на гемодиализе – 32 %, на перитонеальном диализе – 28 %, после трансплантации почки – 22 %. Очевидно, что гемодиализ усугубляет ранее существовавшие факторы риска и ускоряет прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний, формируя дополнительные, связанные с процедурой. Рекомендации Американской ассоциации сердца по снижению рисков сердечно-сосудистых заболеваний относят педиатрических пациентов с ХБП к категории очень высокого риска.

Поражение сердечно-сосудистой системы при хронических болезнях почек обусловлено ранним формированием как традиционных факторов (артериальная гипертензия, дислипидемия и др.), так и наличием нефрогенных факторов кардиоваскулярного риска (анемия, диспротеинемия, нарушение фосфорно-кальциевого обмена, активность первичного почечного заболевания и др.)[3].Однако следует помнить, что в структуре ССЗ, приводящих к летальному исходу, у взрослых пациентов лидируют болезнь коронарных сосудов и сердечная недостаточность вследствие кардиомиопатии, а смертность детей чаще связана с внезапной остановкой сердца и аритмией.

Поражение сердечно-сосудистой системы при хронических болезнях почек у детей включает в себя два параллельных процесса: изменение сосудов и ремоделирование миокарда. Учитывая редкие кардиоваскулярные события у детей с заболеваниями почек, особенно до стадии терминальной почечной недостаточности, для выявления патологии сердечно-сосудистой системы в клинической практике используют промежуточные маркеры, такие как: гипертрофия миокарда левого желудочка, изменение крупных артерий (снижение растяжимости сосудистой стенки, утолщение сосудистого комплекса интима-медиа, кальцификация сосудистой стенки). Доказано, что данные маркеры являются независимыми предикторами ССЗ и смертности как в общей популяции, так и у взрослых пациентов с хроническими болезнями почек [3]. В последнее время внимание исследователей привлечено к новым маркерам хронического поражения почек и формирования сердечно-сосудистых осложнений [8].

Под термин кардиоренальный синдром (CRS) подпадает все большее число пациентов с сочетанной дисфункцией сердца и почек. Несмотря на растущие знания о патофизиологии, диагностике и лечении кардиоренального синдрома, многие из вышеупомянутых аспектов остаются неясными в повседневной клинической практике даже у взрослых. Одной из проблем, с которыми сталкиваются клиницисты при лечении кардиоренального синдрома, в настоящее время представляется необходимость персонализированного подхода к лечению и ранней диагностике [6].

Что касается детской практики, биомаркеры сердечно-сосудистых заболеваний могут быть перспективны в качестве неинвазивных тестов функции сосудов и известны как показатели сердечно-сосудистых исходов. Определение биомаркеров ССЗ позволяет распределить детей с ХБП по группам риска сердечно-сосудистых заболеваний. Вероятно, биомаркеры сердечно-сосудистых заболеваний и знания о группах риска ССЗ могли бы помочь в принятии решения о ранней терапии, направленной на профилактику рисков сердечно-сосудистых заболеваний. В 2022 г. Tain YL, Hsu CN специалистами отделения детской нефрологии Мемориального госпиталя Гаосюн Чан Гун, Тайвань, был выполнен обобщающий обзор публикаций, отразивший уровень наших знаний в настоящее время о сердечно-сосудистых рисках у детей с ХБП и существующих в этом направлении проблемах. Были изучены англоязычные публикации за период с января 1980 г. по август 2022 г., проиндексированные в базах данных MEDLINE/ PubMed или EMBASE. Использовался следующий перечень ключевых слов: «артериальная гипертензия», «артериальное давление», «хроническая болезнь почек», «врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей», «сердечно-сосудистые заболевания», «жесткость артерий», «атеросклероз», «эндотелиальная дисфункция», «биомаркер», «дети», «педиатрический», «детский возраст», «воспаление», «оксид азота», «оксидативный

стресс», «фактор риска», «амбулаторное мониторирование артериального давления», «индекс массы миокарда левого желудочка», «скорость пульсовой волны», «толщина комплекса интима-медиа сонных артерий» и «уремический токсин». Затем были выбраны и оценены дополнительные исследования в соответствии со ссылками из подходящих статей и обнаружено, что существует более 5000 публикаций, посвященных факторам/маркерам риска ССЗ и ХБП, менее 5 % из которых относятся к педиатрическим исследованиям. В обзор были включены как положительные, так и отрицательные исследования, как оригинальные, так и обзорные статьи. Оригинальные статьи составили почти 80 % доступных для поиска публикаций. Письма в редакцию, протоколы исследований и материалы конференций были исключены, в общей сложности проверено 203 полнотекстовых отчета на соответствие требованиям. Поиск показал, что существует относительная нехватка информации о факторах риска и биомаркерах ССЗ при хронической болезни почек у детей [4].

Заключение. В рекомендациях Американской кардиологической ассоциации по снижению сердечно-сосудистого риска у педиатрических пациентов, дети с ХБП стратифицированы в категорию «высокого риска» по развитию ССЗ с соответствующими патологоанатомическими и/или клиническими данными о манифестной ишемической болезни сердца в возрасте до 30 лет. Известно, что интенсивный диализ и трансплантация почки могут замедлить прогрессирование субклинических ССЗ, но на сегодняшний день ни один из способов лечения не показал, что неумолимое прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний при ХБП можно обратить вспять. Таким образом, необходимо сосредоточиться на улучшении выявления патологии на ранних стадиях и надежных профилактических стратегиях, чтобы дать пациентам наилучшие шансы на оптимальное сердечно-сосудистое здоровье и выживаемость. Только своевременное выявление лиц с высоким риском развития ССЗ на фоне ХБП на ранних ее стадиях, воздействие на модифицируемые факторы риска и адекватная нефро- и кардиопротективная терапия с участием специалистов различного профиля позволит снизить число неблагоприятных событий. Эффективность этой стратегии убедительно доказана проводившимися многоцентровыми исследованиями и практическим опытом, накопленным в США, Японии и других странах Азиатско-Тихоокеанского региона.

Таким образом, изучение кардиоваскулярной патологии у детей с ХБП является важным направлением в формировании профилактических стратегий с целью управления прогрессированием осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, их выявлением на ранних стадиях почечной патологии, а также для предотвращения летальных исходов от кардиоваскулярных осложнений у молодых лиц. Информации о факторах риска и биомаркерах сердечно-сосудистой патологии при ХБП у детей недостаточно, что требует продолжения исследований в этой области.

Литература

1. U.S. Renal Data System: USRDS (2003) Annual Report.Bethesda, the NationalInstitute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. – http://www.usrds.org

2. van Adelsberg, J. The role of the polycystins in kidney development / J. van Adelsberg // Pediatr. – Nephrol. 1999; 13 (5): 454–459.

3. Аксенова, М.Е. Патология сердечно-сосудистой системы у детей с хроническими заболеваниями почек: эпидемиология, факторы риска, патогенез / М.Е. Аксенова // Рос вестнперинатол и педиат. – 2015. – №2. – URL: https://cyberleninka.ru/article/n/patologiya-serdechno-sosudistoy-sistemy-u-detey-s-hronicheskimi-boleznyami-pochek-epidemiologiya-faktory-riska-patogenez (дата обращения: 13.09.2023).

4. Tain, Y.L., Hsu, C.N. Cardiovascular Risks of Hypertension: Lessons from Children with Chronic Kidney Disease. Children (Basel). – 2022 Oct 28;9(11):1650. – Doi: 10.3390/children9111650. PMID: 36360378; PMCID: PMC9688449.

5. Кобалава, Ж.Д., Виллевальде, С.В., Ефремовцева, М.А., Моисеев, В.С. Кардиоренальные ограничения: современное представление / Ж.Д. Кобалова [и др.] // КВТиП. – 2010. – №4. – URL: https://cyberleninka.ru/article/n/kardiorenalnye-vzaimootnosheniya-sovremennye-predstavleniya (дата обращения: 13.09.2023).

6. Georgopoulou, T., Petrakis, I., Dermitzaki, K., Pleros, C., Drosataki, E., Aletras, G., Foukarakis, E., Lioudaki, E., Androulakis, E., Stylianou, K. Cardiorenal Syndrome: Challenges in Everyday Clinical Practice and Key Points towards a Better Management / T. Georgopoulou [et al.] // J Clin Med. – 2023. Jun 18;12(12):4121. – Doi: 10.3390/jcm12124121. PMID: 37373813; PMCID: PMC10321054.

7. Barkis, G., Ritz, E. The message for world kidney day 2009: hypertensionand kidney disease: a marriage that should be prevented / G. Barkis, E. Ritz // Kidney Int. – 2009. Vol.75. – P.449–452.

8. Милованова, Л.Ю., Милованов, Ю.С., Козловская, Л.В., Мухин, Н.А. Новые маркеры кардиоренальных взаимосвязей при хронической болезни почек / Л.Ю. Милованова [и др.] // Терапевтический архив. – 2013. – №6. – URL: https://cyberleninka.ru/article/n/novye-markery-kardiorenalnyh-vzaimosvyazey-pri-hronicheskoy-bolezni-pochek (дата обращения: 13.09.2023).

9. Кобалава, Ж.Д., Виллевальде, С.В., Ефремовцева, М.А., Моисеев, В.С. Кардиоренальные ограничения: современное представление / Ж.Д. Кобалова [и др.] // КВТиП. – 2010. – №4. – URL: https://cyberleninka.ru/article/n/kardiorenalnye-vzaimootnosheniya-sovremennye-predstavleniya (дата обращения: 13.09.2023).

THE STATE OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM IN CHILDREN WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE (LITERATURE REVIEW)

Prokhorova I.S., Kozyro I.A.

Educational institution «Belarusian State Medical University», Minsk, Republic of Belarus

The analysis of literature data on the state of the heart and blood vessels in people with chronic kidney diseases was carried out. The relevance of medical prevention of cardiovascular pathology in children with chronic kidney disease in its early stages and the need to continue research in this area is shown. These data indicate a lack of information on risk factors and biomarkers for cardiovascular diseases in chronic kidney disease in children

Keywords: Chronic kidney disease (CKD), cardiovascular diseases (CVD), left ventricular hypertrophy, systolic and diastolic dysfunction of the left ventricle, endothelial dysfunction.

Поступила 18.09.2023

УДК 616-097-039-07

СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ АТИПИЧНОГО IPEX-СИНДРОМА

Саванович И.И., Писарик Д.М., Лягушевич М.Е.

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

Резюме. Синдром IPEX (иммунная дисрегуляция, полиэндокринопатия, энтеропатия, Х-сцепленная) представляет собой сложную иммунопатологию, обусловленную дисфункцией транскрипционного фактора forkhead box P3 (FOXP3) [3]. Своевременная диагностика играет основополагающую роль в ведении пациентов и определяет прогноз заболевания. В данной статье приводится описание клинического случая, демонстрирующего трудности проведения дифференциальной диагностики у пациентов с данной патологией.

Ключевые слова: синдром IPEX, аутоиммунитет, мутации FOXP3, генная инженерия.

Введение. IPEX – синдром (иммунная дисрегуляция, полиэндокринопатия, энтеропатия, Х-сцепленный синдром) – редкое моногенное аутоиммунное заболевание с разнообразными клиническими проявлениями. Классический фенотип характеризуется ранним началом в грудном возрасте и включает триаду – тяжелую энтеропатию, дерматит и диабет 1 типа [1, 2, 3]. У плода IPEX можно заподозрить при наличии водянки, эхогенного кишечника, десквамации кожи, задержки внутриутробного развития и акинезии [4]. При атипичных случаях IPEX наблюдается более поздняя манифестация с клиническими проявлениями от мультисистемных тяжелых аутоиммунопатиий до более редких форм с поражением только одного или нескольких органов Проявлениями синдрома IPEX могут быть рецидивирующие инфекции, гемолитическая анемия и цитопения, алопеция, аутоиммунный тиреоидит, атрофический гастрит, дуоденит, интерстициальное заболевание легких и другие аутоиммунные заболевания, такие как гепатит и нефрит [5, 6, 7]. Заболевание вызывает мутация гена белка 3 forkhead box (FOXP3), расположенного на коротком плече Х-хромосомы (Xp11.3-q13.3) [1]. Белок FOXP3 является основным регулятором процессов транскрипции, в основном экспрессируется в CD4+ Т-клеток, которые действуют как супрессоры в иммунной системе. В линии Т-клеток FOXP3 необходим для развития регуляторных Т-клеток (Treg) и поддержания иммунного гомеостаза, поскольку установлено, что мутации FOXP3 приводят к дефектному развитию CD4+ CD25+ Treg-клеток [5]. Аномальный белок не может связываться с ДНК, и происходит нарушение функции Treg-клеток с потерей CD4 + CD25 + Т-регуляторных клеток и неконтролируемой пролиферацией активированных CD4 + эффекторных клеток. Иммунная система атакует собственные ткани и органы в результате неконтролируемой активации Т-клеток, что приводит к воспалению, аутоиммунитету и метаболическим нарушениям. Таким образом, FOXP3 является наиболее специфичным биомаркером Treg-клеток в иммуносупрессивной системе и гомеостазе. Исследования на животных моделях позволили сделать вывод, что

дефицитный и/или укороченный FOXP3 является летальным из-за дефицита Treg-клеток [5], [6]. В настоящее время в гене FOXP3 описано более 63 мутаций [10]. К мутациям, наиболее часто выявляемым у пациентов с IPEX-синдромом, относятся нонсенс-мутации, мутации со сдвигом рамки считывания, миссенс-, сплайсинг-мутации и мутации, приводящие к нарушению полиаденилирования мРНК [2]. Большинство мутаций расположены в экзонах 9–11 и 1–5 гена, кодирующих, соответственно, С-терминальный ДНК-связывающий и N-терминальный домены [9]. Без иммуноссупрессивной терапии или трансплантации костного мозга прогноз заболевания определяют наличие метаболических нарушений, тяжелой мальабсорбции или сепсиса. Тем не менее в литературе встречаются данные о пациентах с продолжительностью жизни 20–30 лет [8]. Полиморфизм и тяжесть симптомов может быть причиной сложностей в установлении диагноза.

Лабораторные признаки заболевания неспецифичны. У части пациентов могут отмечаться повышенные уровни IgE и аутоантител, эозинофилия, анемия, тромбоцитопения или нейтропения [9]. Наличие аутоантител может как коррелировать с поражением органа-мишени, так и быть признаком иммунной дисрегуляции без соответствующих патологических признаков, а данные иммунологических исследований неспецифичны [5].

Синдром IPEX клинически, иммунологически и молекулярно гетерогенен. Для подтверждения заболевания рекомендуется генетическое исследование. По данным научной литературы, только у половины обследованных пациентов выявляются мутации FOXP3, а у остальных диагностируется IPEX-подобный синдром [3, 9]. Тип мутации определяет прогноз заболевания и важен для выбора терапии [4, 10]. Раннее выявление мутаций, связанных с тяжелой формой синдрома IPEX, может способствовать оптимизации терапии и более раннему принятию решения о трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Цель: повысить осведомленность врачей о синдроме IPEX для обеспечения своевременной диагностики и повышения эффективности лечения данного состояния.

Материалы и методы: Проведен детальный анализ первичной медицинской документации и результатов клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования пациента с синдромом IPEX. Изучено более 100 статей из баз данных PubMed, Google Scholar, UpToDate.

Результаты и их обсуждение. Под наблюдением находился мальчик от 2-й беременности, 2-х родов. Наследственный анамнез не отягощен. Беременность протекала с угрозой прерывания в 32 недели, роды – в сроке 39 недель, вес при рождении – 3400 г, длина – 52 см. На первом году жизни с рождения ребенок находился на искусственном вскармливании, до двух лет – нервно-психическое и физическое развитие по возрасту; вакцинация – согласно календарю профилактических прививок. Из перенесенных заболеваний отмечался атопический дерматит, а также несколько эпизодов обструктивного бронхита.

В возрасте двух лет ребенок был госпитализирован по поводу герпетической инфекции слизистой полости рта (стоматит, глоссит). При лабораторных исследованиях выявлены в анализах мочи протеинурия, гематурия, лейкоцитурия, в биохимическом анализе крови – гипопротеинемия, гипоальбуминемия и гиперхолестеринемия. После лечения показатели нормализовались, в связи с чем состояние расценено как инфекционно-токсическое поражение почек. Ребенок был выписан под наблюдение врача-педиатра с рекомендациями повторных исследований

через 1 месяц. Контрольные лабораторные исследования выявили аналогичные изменения, и ребенок был госпитализирован в нефрологическое отделение, где по результатам лабораторно-инструментальной диагностики выставлен клинический диагноз – неполный нефротический синдром с гематурией и назначены кортикостероиды и другое сопроводительное лечение. В течение 2 месяцев стационарного лечения периодически проводились трансфузии альбуминов. На фоне лечения значительно улучшились анализы мочи, но сохранялись гипопротеинемия и гипоальбуминемия, которые, однако, не требовали трансфузий альбумина. Через три месяца после начала лечения состояние пациента вновь ухудшилось, присоединились симптомы желудочно-кишечных нарушений в виде метеоризма, вздутия живота, диареи (стул до 10–17 раз в сутки), снижение веса. В этой связи была выполнена эзофагогастродуоденоскопия с биопсией двенадцатиперстной кишки, проведен скрининг на целиакию. По данным гистологического исследования, верифицирован атрофический дуоденит, выявлено повышение антитела IgG и IgA к глиадину. Пациенту рекомендована безглютеновая и безмолочная диета, а состояние расценено как аутоиммунная энтеропатия. Ребенок был направлен на консультацию к иммунологу. По результатам исследования исключена хроническая гранулематозная болезнь, по результатам проведенного иммунологического исследования выявлено повышение IgE 1941 МЕ/мл (норма 0–60 МЕ/мл), количество CD3+52,2 % (N-58-85 %), CD3+HLA-DR+ 5,2 (N – 3–15 %), CD3+CD4+ 32 (N – 30–56 %), CD3+CD8+ 19,2 (N – 18–45 %), CD3+CD4+/CD3+CD8+.1,7 (N – 0.6–2.3), CD3-CD8+ 0,7, CD19+ 40 (N – 7–20 %), CD3-CD16+CD56+ 2,6 (N – 5–25 %), CD3+CD16+CD56+ 0,2 (N – 0–5 %), лимфоцитарные ворота 99 (N – 95–100 %); абсолютное содержание Т-лимфоциты $0,86*10^9$л), В-лимфоциты $0,66*10^9$. С учетом выявленных изменений на фоне приема гормонов рекомендован контроль в динамике.

В течение 4 месяцев строгой элиминационной диеты и кортикостероидной терапии купировались симптомы мальабсорбции, ребенок начал прибавлять в весе, снизился уровень антител к глиадину, в связи с чем выставлен диагноз целиакия.

Далее ребенок в течение двух лет находился под медицинским наблюдением с диагнозами: нефротический синдром, рецидивирующее течение, целиакия, атопический дерматит. При ухудшении клинического статуса и лабораторных показателей периодически госпитализировался в нефрологическое отделение, проводилась коррекция терапии, соблюдалась строгая безглютеновая диета. В возрасте 4-х лет проведена нефробиопсия, выявлены признаки мембранозной нефропатии.

Через 3 года от начала лечения повторный эпизод ухудшения состояния – появился жидкий стул, отеки, снижение веса при отсутствии изменений со стороны анализов мочи. Ребенок был госпитализирован в гастроэнтерологическое отделение, в лабораторных показателях выявлены тяжелая гипопротеинемия, гипоальбуминемия, дизэлектролитные нарушения. Выполнена повторная эзофагогастродуоденоскопия, по данным биопсии подтвержден атрофический дуоденит. При колоноскопии обнаружены атрофия слизистой дистальных отделов тонкой кишки, расширение просвета толстой кишки, признаки острого невыраженного колита. В связи с сочетанием симптомов (нефропатия, энтеропатия, дерматит, резистентность к кортикостероидной терапии) проведено генетическое тестирование для исключения первичного иммунодефицита.

Результаты полноэкзомного секвенирования мутацию FOXP3 (вариант c.748_750del (p.Lys250del)), что явилось основанием постановки диагноза IPEX-

синдром. Данная мутация, по данным научной литературы, является крайне редкой (на сегодняшний день описано 2 случая). Ребенок переведен в РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии для продолжения обследования и лечения.

В описанном случае отмечается необычность клинической манифестации с нефропатии, присоединением энтеропатии, которая в течение длительного времени купировалась аглиадиновой диетой без сопутствующих эндокринопатий. Эти симптомы не являются первичными при классическом синдроме IPEX, что следует расценивать как атипичный вариант IPEX.

Таким образом, диагностический процесс представляет собой две основные проблемы. С одной стороны, пациенты с ранним тяжелым фенотипом, в основном связанным с энтеропатией и неконтролируемым диабетом, требуют быстрого и точного диагноза, чтобы проводить адекватную терапию, то есть иммуносупрессию с последующей трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), когда это возможно. С другой стороны, у пациентов с атипичными, более легкими или поздними аутоиммунными проявлениями проблема может не диагностироваться в течение многих лет с последующим медленным, но постоянным прогрессированием заболевания.

Заключение. Первым шагом к улучшению диагностики синдрома IPEX является повышение осведомленности и настороженности медицинских работников о данной патологии и ее симптомах. Синдром IPEX имеет неоднородную клиническую картину и эволюцию; обнаружение мутации *FOXP3* является сложной задачей, но имеет первостепенное значение для прогноза. Как в случае тяжелых, быстро развивающихся симптомов, так и в случае хронического медленно прогрессирующего клинического течения должна быть проведена оценка риска и пользы терапевтических вмешательств.

Использование генетического тестирования даёт возможность изучить атипичные проявления заболевания. Мы подчеркиваем важность выявления необычных признаков синдрома IPEX, которые могут помочь врачам заподозрить заболевание, даже при атипичной клинической картине:

- симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (хроническая/перемежающаяся диарея, резистентная к замене смеси; ВЗК с ранним началом или ВЗК, устойчивые к лечению; целиакия, резистентная к безглютеновой диете),
- симптомы со стороны эндокринной системы (сахарный диабет 1 типа с поздним началом),
- дерматит, связанный с другими аутоиммунными проявлениями,
- мультиорганный аутоиммунитет с энтеритом или без него.

Литература

1. Dhuhan, B.K. The immunological and genetic basis of immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome / B.K. Dhuhan, C.A. Piccirillo // Curr Opin Allergy Clin Immunol. – 2015. – Vol. 156. – P. 525–532.

2. Bacchetta, R. From IPEX syndrome to FOXP3 mutation: a lesson on immune dysregulation / R. Bacchetta, F. Barzaghi, M.G. Roncarolo // Ann NY Acad Sci. – 2018. – Vol. 1417. – P. 5–22.

3. Barzaghi, E. Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome; a paradigm of immunodeficiency with autoimmunity / E. Barzaghi, L. Passerini, R. Bacchetta // Front Immunol. – 2012. – Vol. 3. – P. 1–25.

4. Duclaux-Loras, R. Clinical heterogeneity of immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome: A French multicenter retrospective study / R. Duclaux-Loras [et al.] //Clin Transl Gastroenterol. – 2018. – Vol. 9. – P. 201–211.

5. Gambineri, E. Clinical, immunological and molecular heterogeneity of 173 patients with the phenotype of immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome / E. Gambineri [et al.] // Front Immunol. – 2018. – Vol. 9. – P. 2411–2429.

6. Blanco Quiro, A. From autoimmune enteropathy to the IPEX (immune dysfunction, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked) syndrome / A. Blanco Quiro [et al.] // Allergol Immunopathol (Madr). – 2009. – Vol. 37. – P. 208–215.

7. Hashimura, Y. Minimal change nephrotic syndrome associated with immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome / Y. Hashimura [et al.] // Pediatr Nephrol. – 2009. – Vol. 24. – P. 1181–1186.

8. Wildin, R.S. Clinical and molecular feature of the immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, x-linked (IPEX) syndrome / R.S. Wildin, S. Smyk-Pearson, A.H. Filipvich // J Med Genet. – 2002. – Vol. 39. – P. 537–545.

9. Hwang, J.L. T2D-Genes Consortium. FOXP3 mutations causing earlyonset insulin-requering diabetes but without other features of IPEX syndrome: FOXP3 mutations with IPEX-like diabetes / J.L. Hwang [et al.] // Pediatr Diabetes. – 2018. – Vol. 19. – P. 388–392.

10. Park, J.H. Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) syndrome: A systematic review / J.H. Park [et al.] // Autoimmun Rev. – Vol. 2020. – Vol. 19. – Art. ID 102526.

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF THE IPEX SYNDROME

Savanovich I.I., Pisarik D.M., Liagushevich M.E.

Educational institution «Belarusian State Medical University»,
Minsk, Republic of Belarus

IPEX syndrome (immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked) is a complex autoimmune reaction, beginning in the perinatal period, caused by dysfunction of the transcription factor forkhead box P3 (FOXP3). Manifestations of IPEX syndrome may include recurrent infection, hemolytic anemia and cytopenia, alopecia, autoimmune thyroiditis, atrophic gastritis, duodenitis, interstitial lung disease, and other autoimmune diseases such as hepatitis and nephritis. In most cases, patients die at an early age from severe malabsorption or from generalized sepsis. Timely diagnosis plays a fundamental role in the management of patients with IPEX syndrome. This article describes a clinical case demonstrating the difficulties of differential diagnosis in patients with this pathology.

Keywords: IPEX syndrome, autoimmunity, FOXP3 mutations, genetic engineering.

Поступила 15.10.2023

УДК 616-0.53.32

РАННЕЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

Симченко А.В.[1], Крастелева И.М.[1], Девялтовская М.Г.[1], Неверо Е.Г.[2]

[1] Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
[2] УЗ «Минский городской центр медицинской реабилитации детей с психоневрологическими заболеваниями»,
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Проанализирована работа службы раннего вмешательства в Республике Беларусь в период с 2019 по 2022 годы. В динамике функционирования службы раннего вмешательства существенно улучшились основные показатели, характеризующие деятельность службы: охват детского населения помощью ранним вмешательством, кадровое обеспечение службы, объем оказываемой помощи в центрах раннего вмешательства.

Ключевые слова: раннее вмешательство, ранняя помощь, целевая группа детей, услуги ранней помощи, нарушения развития, риски нарушений.

Введение. Термин *«развитие»* характеризует собой процесс перехода из одного состояния в другое более совершенное качественно новое (формально – от простого к сложному, от низшего к высшему). Развитие человека происходит неравномерно, оно включает долгие периоды постепенных количественных изменений и качественные скачки. В процессе развития морфологические и функциональные изменения связаны между собой: усложнения в строении разных органов лежат в основе становления новых функций.

Развитие ребенка определяется генетически заложенными программами, а также закономерностями, на которые влияют особенности здоровья ребенка, факторы окружающей среды и социальный опыт, который ребенок приобретает в течение первых трех лет жизни [1].

Развитие ребенка – это динамический процесс, посредством которого он прогрессивно движется от зависимости во всех видах активности в раннем возрасте от других до физической, социальной и психологической зрелости и независимости в подростковом возрасте [2].

Развитие психики – это процесс накопления необратимых, направленных и закономерных изменений во времени, приводящих к возникновению количественных, качественных и структурных преобразований психики и поведения человека. *Зона ближайшего развития* – теоретический конструкт о пространстве задач, которые ребёнок не может освоить самостоятельно, но способен освоить с помощью взрослых.

Правильно организованное обучение опирается на имеющуюся у ребёнка зону ближайшего развития, на те психические процессы, которые начинают складываться у него в совместной деятельности со взрослыми, а затем функционируют в его самостоятельной деятельности, а также на сформированную ранее у ребёнка систему научных понятий. Понятие *зоны ближайшего развития* также позволяет

охарактеризовать возможности и перспективу развития. Её определение имеет важное значение для диагностики психического развития ребёнка. «Большая или меньшая возможность перехода ребёнка от того, что он умеет делать самостоятельно, к тому, что он умеет делать в сотрудничестве, и оказывается самым чувствительным симптомом, характеризующим динамику развития и успешность умственной деятельности ребёнка» [3].

Накопление необратимых изменений – способность психики к накоплению изменений методом «надстраивания» новых навыков на предыдущие с сохранением предшествующих этапов. Примером может служить формирование цепочки навыков у ребенка первого года жизни «удержание положения тела – перевороты – сидение – положение на четвереньках – стояние – самостоятельная ходьба».

Формирование новых навыков неразрывно связано с понятием *направленности изменений*, которые характеризуют качественное состояние психики, внутренней целостности и способности развивать взаимосвязи, в результате чего одни новые навыки являются фундаментом для появления других новых навыков. Показательным примером является система знаний, которая формируется от навыка удержания, игрушки, с последующим навыком ее перекладывания – манипулирования – изучения ее свойств и развития более сложной игры – формирование мышления и причинно-следственных связей [4].

Для развития детей характерна *закономерность* изменений во времени, т.е. необходимая, существенная, постоянно повторяющаяся взаимосвязь явлений, определяющая этапы и формы процесса становления, развития, а также способность к воспроизведению сходных изменений у разных детей. В то же время необходимо учитывать *индивидуальность* в развитии – каждый ребенок развивается в своем собственном темпе в рамках определенных возрастных коридоров.

Психическое развитие детей характеризуется непрерывностью, стадийностью (скачкообразное развитие по мере накопления навыков), гетерохронностью (разновременность становления основных функций). Гетерохрония представляет собой неравномерное развертывание наследственной информации и разновременности формирование различных психических функций (функции, формирующие систему жизнеобеспечения (сосание, плач) созревают ускоренно).

Сенситивные периоды – это наиболее благоприятные периоды в развитии ребенка для освоения всех видов деятельности, которые характеризуются повышенной восприимчивостью психических функций к внешним воздействиям. В период раннего детства наиболее сенситивным периодом для развития является возраст до 1 года [3].

Индивидуальное развитие организма определяется термином онтогенез – совокупность последовательных преобразований, процесс индивидуального развития организма с момента его образования и до естественного завершения жизненного цикла. В процессе онтогенеза выделяют следующие линии развития: познавательная, коммуникативная, двигательная, адаптивная, социальная, личностная. В каждой сфере определены вехи развития навыков.

Нарушения развития представляют собой недостаточное развитие ребенка по сравнению со средним коридором развития детей одной возрастной группы на один и более эпикризный срок вследствие изменений в состоянии здоровья и (или) неблагоприятного влияния среды обитания, связанное с риском появления ограничений жизнедеятельности [5, 6, 7].

В Законе о здравоохранении Республики Беларусь мероприятия по раннему вмешательству (далее – РВ) представляют собой систему организационных и практических действий, направленных на выявление детей в возрасте до трех лет с нарушениями развития или риском появления таких нарушений, оказание таким детям медицинской и иной помощи в целях их оптимального развития, сохранения и восстановления их здоровья, а также включающих сопровождение и поддержку их семей (Закон о здравоохранении РБ. Статья 181. Медицинская профилактика https://pravo.by Национальный правовой интернет-портал Республики Беларусь).

Раннее вмешательство – это комплекс услуг, оказываемых на междисциплинарной основе детям целевой группы и их семьям, направленных на содействие физическому и психическому развитию детей, на вовлеченность в естественные жизненные ситуации, на формирование позитивного взаимодействия в отношениях между детьми и родителями, детей и других непосредственно ухаживающих за ними лиц, на включение детей в среду сверстников и их интеграцию в общество, на повышение компетентности родителей и других непосредственно ухаживающих за ребенком лиц.

Деятельность системы раннего вмешательства в Республике Беларусь реализуется посредством услуг, предоставляемых в центрах раннего вмешательства (далее – ЦРВ) целевым группам детей и их семьям. Основными целевыми группами для получения помощи в ЦРВ являются дети раннего возраста с выявленными нарушениями развития или риском их возникновения [8].

Предоставление услуг РВ детям и семьям осуществляется дифференцированно, в зависимости от степени выраженности нарушений развития ребёнка и нуждаемости в сопровождении и услугах ранней помощи семьи. Целевую группу детей для представления услуг ранней помощи составляют дети, с нарушениями развития более, чем на 2 стандартных отклонения; дети, имеющие диагностированные соматические заболевания, которые могут приводить к нарушениям развития (генетическая, неврологическая, опорно-двигательная патология и др.); недоношенные и маловесные дети, дети, имеющие биологические и социальные риски.

Этапы предоставления услуг раннего вмешательства включают:

1. Определение нуждаемости ребенка и семьи в услугах ранней помощи и разработке индивидуальной программы раннего вмешательства (ИПРВ);
2. Проведение оценочных процедур для составления индивидуальной программы раннего вмешательства;
3. Разработка индивидуальной программы раннего вмешательства;
4. Реализация индивидуальной программы раннего вмешательства;
5. Проведение промежуточной оценки реализации ИПРВ;
6. Проведение итоговой оценки реализации ИПРВ;
7. Содействие переходу ребенка в образовательную организацию.

Для оказания услуг РВ в ЦРВ сформированы междисциплинарные команды специалистов, в состав которых входят врачи-специалисты (врач-педиатр, врач-реабилитолог, врач-невролог, врач-невролог детский), инструктор-методист по физической реабилитации, инструктор-методист по эрготерапии, медицинские сестры, учитель-дефектолог, психолог и иные.

В системе РВ используются следующие формы работы: первичный приём, на котором осуществляется анализ запроса семьи относительно уровня развития ребенка; проведение углубленной оценки и оценочных процедур и формирование

индивидуального профиля развития ребёнка, индивидуальный консультативный прием и групповые занятия, домашнее визитирование и дистанционное консультирование.

По результатам оценочных процедур и в соответствии с выявленными нарушениями развития специалистами ЦРВ совместно с родителями разрабатывается индивидуальная программа раннего вмешательства.

Реализация индивидуальной программы раннего вмешательства включает:

1. Содействие развитию функционирования ребенка и семьи в естественных жизненных ситуациях;
2. Содействие развитию у ребенка самообслуживания и бытовых навыков;
3. Содействие развитию общения и речи ребенка;
4. Содействие развитию мобильности ребенка;
5. Содействие развитию познавательной активности ребенка;
6. Содействие социализации ребенка;
7. Психологическое консультирование [9, 10].

Цель работы: Проанализировать деятельность службы раннего вмешательства в Республике Беларусь в динамике 2019–2022гг.

Материалы и методы. Анализ результатов мониторинга услуг раннего вмешательства проводился на основании приказа Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 12.04.2019 г. № 443 «Об утверждении Инструкции о проведении мониторинга услуг раннего вмешательства». Анализ функционирования ЦРВ осуществлялся на основании свода данных, сформированных с помощью системы «Регистр данных мониторинга услуг раннего вмешательства».

Результаты и обсуждение. Оказание ранней помощи детям в Республике Беларусь в 2023 году оказывается в 42 центрах и 12 кабинетах раннего вмешательства.

Ежегодно в Республике Беларусь в ЦРВ первично обращается около 12 тысяч семей с детьми раннего возраста, которым оказывается помощь в виде индивидуальных или групповых занятий, консультаций, домашних визитов, дистанционных консультаций. Работой ЦРВ обеспечен полный охват детей раннего возраста помощью РВ. За ЦРВ территориально закреплено все детское население в возрасте до 3-х лет.

Чаще всего в Центры раннего вмешательства обращаются семьи, в которых растет ребенок с уже выявленными ограничениями жизнедеятельности или риском их появления. Как правило, это ограничения жизнедеятельности, возникшие в связи с сенсорными нарушениями (зрение, слух, тактильная чувствительность), нарушениями движений, речи, коммуникации или социального взаимодействия.

В большинстве случаев родители формулируют запрос на оценку уровня развития ребенка и оказание помощи с целью максимального приближения к возрастным нормам. Имеющиеся нарушения у ребенка раннего возраста могут привести к ограничениям жизнедеятельности в повседневной жизни (самообслуживание), в общественной жизни (возможность посещать образовательные учреждения), в возможности выполнять ведущий для каждого возраста вид деятельности (общение со взрослыми, игра, исследование, обучение).

Помощь ребенку и его семье включает в себя: развитие способностей и навыков ребенка настолько, насколько это возможно; адаптацию окружающей среды; обучение взрослых, ухаживающих за ребенком. Основными задачами раннего вмешательства являются: улучшение функционирования ребенка в повседневной жизни, уменьшение уровня инвалидности ребенка, поддержка и сопровождение семьи.

Показатели охвата помощью РВ отражают диаграммы, представленные на рисунке 1 и 2.

Рисунок 1 – Показатели охвата помощью раннего вмешательства в Республике Беларусь в 2019–2022гг.

Рисунок 2 – Количество пациентов, получивших помощь в центрах раннего вмешательства

На деятельность ЦРВ в 2020–2022 гг. оказывала влияние эпидемиологическая ситуация в стране, связанная с пандемией коронавирусной инфекции, повлекшая ограничение работы ЦРВ.

Показатели охвата помощью РВ в 2022 году возросли в сравнении с 2021 и 2020 годах. Число первично принятых в ЦРВ детей в 2022 г. составило 10870, за 2021 г. – 10485 (2019 г. – 12793) детей. Число детей, получивших помощь в ЦРВ республики в течение 2022 года – 9709, за 2021 год – 7896 (2019 г. – 10096).

Количество выделенных штатных должностей специалистов для работы в ЦРВ увеличилось до 151,5 (2021 г. – 121,0 должность, 2020 г. – 99,0 должностей). Работу междисциплинарной команды составили специалисты врачебного профиля – 31 %, специалисты педагогического профиля – 29 %, психологи – 21 %, инструкторы-методисты по физической реабилитации 19 %. В целом по республике подготовку по раннему вмешательству имеют 85 специалистов ЦРВ, что составляет 58,6 %.

Особенностью функционирования службы раннего вмешательства в Республике Беларусь является деятельность ЦРВ на базах Домов ребенка (6 Центров).

В 2022 г. закрепленное детское население раннего возраста за центрами раннего вмешательства составило 268974 ребенка. В среднем детское население, закрепленное за одним ЦРВ, по республике составило 7270 детей (в 2021 г. – 7427 детей, в 2020 г. – 6679, в 2019 г. – 7315).

По представленной структуре заболеваний первично обратившихся детей ЦРВ преимущественно ориентированы на детей с нарушениями психоневрологического развития – 44,8 %, в том числе, 25,2 % составили болезни нервной системы, 19,6 % – психические расстройства.

Это подчеркивает актуальность службы раннего вмешательства в оказании ранней помощи детям с риском развития психоневрологических, т.е. наиболее инвалидизирующих заболеваний, инвалидность при которых сопровождается наиболее тяжелыми степенями утраты здоровья.

Раннее обращение для получения помощи раннего вмешательства весьма важно для предотвращения реализации рисков или снижения степени тяжести их последствий для ребенка в будущем.

Всего по республике 1469 детей первично обратились в ЦРВ в отсутствии медицинского диагноза с целью проведения ребенку диагностики развития, что составило 13,8 % в структуре первичных приемов. Обращений в связи с наличием симптомов, признаков или отклонений от нормы всего 2981 случай – 27,9 % в структуре. Данные причины обращений принято рассматривать как риски возникновения нарушений.

По результатам 2022 г. обращения детей с таковыми рисками развития нарушений составили 41,7 % в структуре всех обращений в ЦРВ республики.

Всего в 2022 г. в центрах раннего вмешательства получили помощь 9344 ребенка. Дети, получившие помощь в ЦРВ, в численности закрепленного детского населения составили 3,5 %. По возрастному диапазону дети, принятые на первичном приеме в ЦРВ, распределились следующим образом: младенцы до 1-го года – 39,4 %, дети 1–2 лет – 24,1 %, дети 2–3-х лет – 33,0 %, дети старше 3-х лет – 3,6 %. Среди детей, получивших помощь в ЦРВ, детей-инвалидов было 717 – 7,7 %. Эффективность ранней помощи оценивалась как высокая – 58,1 %, умеренная 31,3 %, низкая – 7,2 %, отсутствует – 3,4 %.

Заключение. Центры раннего вмешательства организованы на базе учреждений здравоохранения, на которые возложены функции сохранения здоровья детей, начиная с рождения, и предотвращения детской инвалидности. В 2023 году центрами раннего вмешательства обеспечен полный охват детей раннего возраста ранней помощью. Дети первого года жизни среди первично принятых пациентов центров раннего вмешательства составили большинство – 39,4 %, что соответствует требованиям раннего вмешательства.

В динамике функционирования службы раннего вмешательства существенно улучшились основные показатели, характеризующие деятельность службы: охват детского населения помощью ранним вмешательством, кадровое обеспечение службы, объем оказываемой помощи в ЦРВ.

Литература

1. National Guidelines on Best Practice in Early Childhood Intervention. Early Childhood Intervention Australia. – 2016. URL https://ddwa.org.au/wpcontent/uploads/2017/08/ECIANationalGuidelinesBestPractice2016.pdf.
2. World Health Organization. International Classification of Functioning, Disability and Health – Children & Youth Version (ICF-CY). – Geneva, Switzerland. – WHO. – 2007.
3. Калашникова, М.Б. Развитие идей Л. С. Выготского о сензитивных периодах онтогенеза в современной отечественной и зарубежной психологии / М.Б. Калашникова // Культурно-историческая психология. – 2007. – № 3. – С. 33–41.
4. Recommended Practices in Early Childhood Intervention: A Guidebook for Professionals. Eurlyaid The European Association on Early Childhood Intervention. (2019). – URL: https://indd.adobe.com/view/ce456704-8e75-46a4-a7e6-700b024ed409.
5. Кузьмин, А.М. Участие: теоретические аспекты и оценка в практике ранней помощи / А.М. Кузьмин // Клиническая и специальная психология. – 2015. – Т. 4. – № 2. – С. 115–127.
6. Коваленко, Ю.Ю. К вопросу о методах раннего выявления отклонений в развитии детей первых лет жизни / Ю.Ю. Коваленко, Ю.А. Разенкова // Дефектология. – 2015. – № 2. – С. 45–55.
7. Коваленко, Ю.Ю. Организация процесса выявления отклонений в развитии детей первых лет жизни в мировой и отечественной практике / Ю.Ю. Коваленко, Ю.А. Разенкова // Дефектология. – 2015. – № 3. – С. 46–57.
8. Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 29.11.2018 № 1270 «Об утверждении Инструкции об организации и функционировании службы раннего вмешательства».
9. Методические рекомендации по организации услуг ранней помощи детям и их семьям в рамках формирования системы комплексной реабилитации и абилитации инвалидов и детей-инвалидов [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://rosmintrud.ru/docs/mintrud/handicapped/274.
10. Разенкова, Ю.А. Служба ранней помощи – как форма оказания психолого-педагогической и медико-социальной помощи семьям с проблемными детьми младенческого и раннего возрастов / Ю.А. Разенкова // Воспитание и обучение детей с нарушениями развития – 2010. – № 2. – С. 35–44.

EARLY INTERVENTION IN THE REPUBLIC OF BELARUS

Simchenko A.V.[1], Krasteleva I.M.[1], Devyaltovskaya M.G.[1], Nevero E.G.[2]

[1] State institution «Republican Scientific and Practical Centre «Mother and Child»,
[2] UZ «Minsk City Center for Medical Rehabilitation of Children with Psychoneurological Diseases»
Minsk, Republic of Belarus

Summary. The work of the early intervention service in the Republic of Belarus was analysed in the period from 2019 to 2022. In the dynamics of the functioning of the early intervention service, the main indicators characterizing the activity of the service have significantly improved: the coverage of the child population with early intervention assistance, the staffing of the service, the volume of assistance provided in the ETC.

Keywords: early intervention, early help, target group of children, early help services, developmental disorders, risks of disorders.

Поступила 11.10.2023

УДК 616.831-005.4:616.831-005.1-053.32

ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУР ГОЛОВНОГО МОЗГА И ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У МЛАДЕНЦЕВ, РОЖДЕННЫХ В СРОКЕ ГЕСТАЦИИ 25–33 НЕДЕЛИ

Симченко А.В., Девялтовская М.Г., Улезко Е.А., Крамко Д.А.

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

Резюме. Изучены особенности структур головного мозга и мозговой гемодинамики у недоношенных детей, рожденных в сроке гестации 25–33 недели. Приоритетным методом, позволяющим проводить дифференциальную диагностику различных патологических состояний головного мозга недоношенных детей, является нейросонография, которая позволяет проводить оценку последующих структурных изменений в динамике. Допплерография является неотъемлемым методом оценки мозгового кровотока, что крайне важно для выбора лечебной тактики.

Ключевые слова: нейросонография, недоношеннные дети, ишемия мозга, церебральная гемодинамика, допплерография, структуры головного мозга.

Введение. Повреждения и заболевания центральной нервной системы у недоношенных новорожденных младенцев остаются предметом научного исследования. Актуальность темы значительна в связи с тем, что именно эти пациенты находятся в группе высокого риска смертности и инвалидизирующих нарушений.

Степень повреждения структур головного мозга у недоношенных детей зависит от особенностей течения беременности и родов, гестационного и постнатального возраста ребенка, длительности и степени тяжести перинатальной гипоксии, объема оказания медицинской помощи новорожденному [1].

Выхаживание и ранняя абилитация недоношенного ребенка в отделении интенсивной терапии являются основной концепцией лечения глубоконедоношенных детей. Разработка программ абилитации должна основываться на анализе следующих показателей: гестационный и постнатальный возраст, степень зрелости структур головного мозга, наличие анатомических изменений, оценка центральной и церебральной гемодинамики. Качественная оценка перечисленных факторов определяет объем последующего лечения и прогноз.

Задачами ранней абилитации являются: нормализация основных гемодинамических показателей церебрального кровотока с целью минимизации анатомических структурных повреждений головного мозга под контролем методов нейровизуализации. Основными критериями применения методов нейровизуализации у недоношенных новорожденных должны быть безопасность, доступность, возможность многократного выполнения, быстрая интерпретация полученных результатов и сопоставление с клиническим статусом ребенка [2].

При планировании объема вмешательств при выхаживании недоношенного младенца, ключевым критерием является оценка индивидуальных особенностей перинатального развития ЦНС и соответствие строения головного мозга гестационному сроку. Методы нейровизуализации позволяют точно установить локализацию

повреждения. Особого внимания заслуживают младенцы с экстремально низкой и очень низкой массой тела, т. к. значительные колебания церебральной гемодинамики могут способствовать возникновению кровоизлияний в зародышевый матрикс, желудочковую систему и приводить к повреждению белого вещества головного мозга [3,4, 5, 6, 7, 8, 9, 10]. Анализ и оценка взаимосвязей между клиническими параметрами и данными нейровизуализации позволяет прогнозировать у недоношенных пациентов развитие неврологических, соматических нарушений и своевременно скорректировать лечение [2].

Цель работы: Изучение особенностей структур головного мозга и церебрального кровотока у младенцев, рожденных в сроке гестации 25–33 недели, перенесших в неонатальном периоде церебральную ишемию.

Материалы и методы. Объектом исследования являются 64 недоношенных младенца, рожденных в сроке гестации 25–33 недели, обследованных в неонатальном периоде и в динамике 3 и 6 месяцев жизни. Дети в неонатальном периоде имели диагноз «Ишемия мозга (P 91.0)». Предметом исследования являются данные, полученные при проведении ультразвукового, допплерографического исследования головного мозга.

Обследование и лечение недоношенных детей проводилось согласно с Постановлением министерства здравоохранения Республики Беларусь от 18.04.2022г. №34 «Об утверждении клинического протокола «Оказание медицинской помощи в неонатологии, утвержденному для применения в неонатологии.

Нейросонографии выполняется с помощью цифровой цветной ультразвуковой системы SonoScap S40Pro.

Полученные результаты обрабатываются с применением пакета прикладной программы «Statistica 8.0» (Лицензия № STA 862D175437Q). Центральные тенденции и дисперсии количественных признаков, не имеющих нормального распределения, представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25–Q75).

Результаты и обсуждение: Средний срок гестации у исследуемых детей был равен 29 (27,0–29,5) недель. Средний вес младенцев составил 1155 (992,5–1385,0) граммов. Средний рост младенцев был равен 37,0 (35,0–39,0) см; средняя окружность головы детей составила 26,5 (22,0–25,5) см.

Энцефалопатия новорожденного выявлена и подтверждена с помощью инструментальных методов у всех исследуемых новорожденных.

По данным нейровизуализации, у исследуемых младенцев выявлены следующие изменения: перивентрикулярные кровоизлияния 1–2 степени отмечены в 34,3 % (22) случаев; перивентрикулярные кровоизлияния 3–4 степени обнаружены в 12,5 % (8) случаев; внутрижелудочковые кровоизлияния установлены в 10,9 % (7) случаев. Расширение ликворной системы визуализированы у 6,3 % (4) детей. Асимметрия боковых желудочков головного мозга отмечена в 39,0 % (25) случаев. У младенцев, рожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела, наблюдались следующие изменения: развитие ишемических поражений вещества головного мозга и зрительных бугров, расширения желудочковой системы. Диффузный отек паренхимы головного мозга выявлен в 3,2 % (2) случаях. Кисты сосудистых сплетений и субэпендимальные кисты выявлены в 20,3 % (13) случаях.

Размеры структур головного мозга у недоношенных детей демонстрирует таблица 1.

Таблица 1 – Размеры структур головного мозга у недоношенных младенцев в неонатальном периоде и в динамике 3 и 6 месяцев жизни, Me (Q25–Q75)

Параметр	1 сутки (n=64)	1 месяц (n=64)	3 месяца (n=17)	6 месяцев n=17
Межполушарная щель, мм				
ширина	1,2 (1,0–2,0)	1,8 (1,1–2,0)	2,5 (2,0–4,0)	6,5 (4,0–9,5)
глубина	10,0 (9,0–11,5)	12,0 (10,0–14,0)	17,0 (16,0–19,0)	21,5 (18–24,5)
Жидкость на конвексе, мм	1,0 (0,9–1,5)	1,5 (1,0–2,0)	2,9 (2,0–4,0)	4,1 (2,75–5,6)
Сино-кортикальное пространство, мм	1,6 (1,2–2,2)	1,9 (1,5–2,5)	3,3 (2,3–4,6)	4,8 (3,4–6,5)
Мозговой плащ, мм	17,0 (15,0–18,0)	19,0 (17,0–22,0)	25,0 (22,0–26,0)	28,0 (25,0–31,0)
БЖ ширина, мм	9,0 (8,0–10,0)	10,0 (8,0–11,0)	13,0 (13,0–14,0)	16,0 (15,5–17,0)
БЖ глубина, мм	1,9 (1,0–2,0)	2,2 (2,0–3,0)	4,0 (3,0–4,5)	5,75 (4,25–6,5)
Боковые желудочки (БЖ), мм				
передний рог	2,0 (1,3–2,9)	2,2 (1,8–3,0)	2,8 (1,8–3,4)	3,8 (3,6–4)
тело	2,5 (2,0–3,1)	3,1 (2,6–4,0)	4,5 (3,6–5,3)	5,3 (4,3–6,4)
задний рог	12,0 (11,0–15,0)	14,0 (11,0–18,0)	14,0 (13,0–15,0)	17,0 (15,0–19,0)
височный рог	5,0 (4,0–6,0) n=1	6,0 (4,0–8,5) n=1	10,0 (10–10) n=1	(–) n=0
Мозолистое тело, мм				
колено	3,5 (3,0–4,0)	3,3 (3,0–4,0)	3,65 (3,5–4,0)	4,8 (4,5–5,4)
ствол	2,5 (2,1–3,0)	2,4 (2,0–3,0)	2,2 (1,8–2,7)	2,5 (2,3–2,8)
валик	3,6 (3,0–4,0)	4,0 (3,3–4,0)	3,7 (3,6–4,2)	5,0 (4,5–5,6)
III желудочек, мм	2,0 (1,4–2,0)	2,0 (2,0–2,0)	3,0 (2,5–3,0)	4,0 (4,0–4,0)
IV желудочек, мм, длина	5,7 (5,0–6,3)	6,0 (5,3–6,5)	7,3 (6–8,1)	7,9 (7,1–9,9)
IV желудочек, мм, ширина	3,5 (3,0–4,2)	3,8 (3,0–4,0)	4,0 (4,0–4,3)	5,0 (4,75–5,5)
Полость прозрачной перегородки, мм	5,0 (4,4–5,8)	4,6 (4,0–5,9)	4,45 (4,0–6,0) n=8	(–) n=0
Большая цистерна, мм	4,6 (3,6–5,5)	4,0 (3,0–5,0)	1,5 (1,0–2,0)	2,0 (2,0–2,5)

При оценке размеров структур головного мозга у исследуемых младенцев в неонатальном периоде выявлено расширение размеров межполушарной щели, боковых желудочков, мозгового плаща, полости прозрачной перегородки.

При оценке размеров структур головного мозга у исследуемых пациентов установлено, что в динамике сохраняется увеличение размеров желудочковой системы головного мозга: в возрасте 3 месяцев ширина боковых желудочков составляла 13,0 (13,0–14,0) мм, глубина боковых желудочков – 4,0 (3,0–4,5) мм. Размеры третьего желудочка находились в диапазоне 2,5–3,0 мм. Длина 4 желудочка была 7,3 (6,0–8,1) мм, ширина – 4 (4–4,3) мм. Отмечено, что полость прозрачной перегородки сохранялась у 47,0 % (8) недоношенных детей и ее размеры составляли 4,45 (4–6) мм. Большая цистерна имела размеры 1,5 (1–2) мм.

В возрасте 6 месяцев боковые желудочки имели следующие размеры: 16 (15,5–17) мм – ширина, 5,75 (4,25–6,5) мм – глубина. Передний рог составлял 3,8 (3,6–4) мм, тело – 5,3 (4,3–6,4) мм, задний рог – 17 (15–19) мм. Размеры третьего желудочка находились в диапазоне 4 (4–4) мм. Длина 4 желудочка была 7,9 (7,1–9,9) мм, ширина – 5 (4,75–5,5) мм.

Отмечено, что для недоношенных детей характерна небольшая асимметрия передних рогов боковых желудочков (до 2 мм), которая может рассматриваться как вариант нормы.

Установлено, что после рождения у недоношенных детей, рожденных в сроке гестации 25–33 недели, размеры боковых желудочков головного мозга несколько увеличиваются и к постконцептуальному возрасту доношенной беременности превышают средние размеры, характерные для детей, рожденных в срок. Выявленная особенность может рассматриваться как компенсированная вентрикуломегалия недоношенных.

Отсутствие облитерации полости прозрачной перегородки к постконцептуальному сроку доношенной беременности не является патологией. К возрасту 6 месяцев у всех новорожденных полость прозрачной перегородки (полость Верге) уже не визуализировалась.

Субарахноидальное пространство, представленное размерами большой цистерны у недоношенных детей в возрасте 6 месяцев, составляло 2,0 (2,0–2,5) мм.

Индексы резистентности (IR) мозговых артерий, определяемые при допплерографии, считаются универсальными показателями, отражающими периферическое сопротивление сосудов, независимо от их диаметра [2, 7, 9, 10]. В рутинной практике эти параметры используются в качестве маркеров риска развития гипоксически-ишемической энцефалопатии [7, 9]. Комплексная ультразвуковая оценка морфологического состояния структур головного мозга, изменения эхогенности церебральных структур, определение размеров желудочковой системы и параметры церебральной гемодинамики используются для ранней диагностики гипоксически-ишемической энцефалопатии. Снижение линейных скоростей церебрального кровотока и повышение IR в бассейнах передней, средней мозговой и базиллярной артерий являются основными опорными критериями ишемии мозга [2, 7]. Вероятными исходами гипоксически-ишемической энцефалопатии могут быть кистозно-атрофические изменения, глиоз, расширение ликворной системы, перивентрикулярная лейкомаляция, атрофия коры головного мозга.

Результаты анализа данных, полученных при допплерографии сосудов головного мозга у исследуемых недоношенных младенцев, представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Допплерография сосудов головного мозга у исследуемых недоношенных младенцев в неонатальном периоде и в динамике 3 и 6 месяцев жизни, Me (Q25–Q75)

Артерия	Показатель допплерографии	1 сутки (n=64)	1 месяц (n=64)	3 месяца (n=17)	6 месяцев (n=17)
ПМА	IR	0,69 (0,64–0,76)	0,78 (0,73–0,80)	0,75 (0,65–0,8)	0,67 (0,665–0,69)
	V кровотока, систола	28,0 (22,25–37,0)	49,50 (43,50–57,00)	78,0 (62,0–89,0)	90,0 (81,0–103,0)
	V кровотока, диастола	8,0 (6,0–11,0)	11,0 (8,0–14,50)	17,0 (15,0–28,0)	27,5 (26,5–32,0)
СМА справа	IR	0,65 (0,58–0,71)	0,73 (0,70–0,77)	0,73 (0,65–0,78)	0,66 (0,65–0,68)
	V кровотока, систола	18,0 (15,0–23,0)	27,0 (20,0–33,0)	52,0 (44,0–57.0)	51,5 (43,0–64,0)
	V кровотока, диастола	6,0 (4,5–8,4)	7,0 (5,0–8,0)	11,0 (10–19,0)	16,5 (13,5–21,0)
СМА слева	IR	0,64 (0,59–0,70)	0,73 (0,70–0,77)	0,72 (0,64–0,78)	0,66 (0,64–0,68)
	V кровотока, систола	16,0 (14,0–22,4)	25,0 (19,0–31,0)	43,0 (33,0–52,0)	50,5 (41,0–63,0)
	V кровотока, диастола	6,0 (4,0–8,0)	6,0 (5,0–8,0)	11,0 (9,0–17,0)	17,5 (13,5–21,5)
БА	IR	0,74 (0,65–0,77)	0,81 (0,77–0,84)	0,72 (0,69–0,8)	0,71 (0,685–0,735)
	V кровотока, систола	37,00 (26,0–45,0)	54,50 (42,5–65,5)	61,0 (57,0–83,0)	83,5 (74–95)
	V кровотока, диастола	9,0 (6,0–11,0)	10,0 (8,0–12,0)	15,0 (12,0–25,0)	23,0 (20–29,5)
Вена Галена, мм		6,00 (4,00–9,00)	7,50 (6,00–10,50)	9,9 (7,5–14)	12 (11,5–13)
Верхний сагиттальный синус, мм		3,0 (2,0–4,0)	3,50 (3,0–4,7)	4,0 (3,0–5,3)	5,0 (4,45–6,1)

Явления вазоспазма начинают фиксироваться у недоношенных младенцев, рожденных в сроке гестации 25–33 недели в раннем неонатальном периоде в области базиллярной артерии, где регистрируется повышение индексов резистентности до 0,74. В течении неонатально периода повышенные IR регистрируются в бассейнах передней мозговой артерии (0,78), в средних мозговых артериях (0,73). В базиллярной артерии IR достигает 0,81.

В динамике наблюдения недоношенных младенцев, рожденных со сроком гестации 25–33 недели, в возрасте 3 месяцев жизни установлено повышение IR в бассейнах базиллярной артерии, передней мозговой и средних мозговых артериях.

IR в передней мозговой артерии был повышен до 0,75 (0,65–0,8); в средней мозговой артерии справа – до 0,73 (0,65–0,78); в средней мозговой артерии слева – до 0,72 (0,64–0,78); в базиллярной артерии – до 0,72 (0,69–0,8). Повышения IR в этом возрастном периоде может объясняться продолжающимися процессами усиленной миелинизации нервных волокон.

В возрасте 6 месяцев у недоношенных детей гемодинамика приходит в норму. IR имели значения: в передней мозговой артерии – 0,67 (0,665–0,69); в средней мозговой артерии справа – 0,66 (0,645–0,68); в средней мозговой артерии слева – 0,66 (0,64–0,675); в базиллярной артерии – 0,71 (0,685–0,735).

Заключение. Таким образом, приоритетным методом, позволяющим проводить дифференциальную диагностику различных патологических состояний головного мозга недоношенных детей, является нейросонография. Своевременная диагностика заболеваний головного мозга с помощью методов нейровизуализации позволяет определять стратегию и тактику лечения выявленной патологии у недоношенных детей, контролировать эффективность лечебных и абилитационных мероприятий, прогнозировать дальнейшее развитие ребенка и исходы заболевания.

Литература

1. Ремнева, О.В. Прогнозирование и ранняя диагностика тяжелых церебральных расстройств у недоношенных новорожденных / О.В. Ремнева, Н.И. Фадеева, Ю.В. Кореновский, Т.М. Черкасова // Педиатрия. – 2015. – Т. 94. – № 1. – С. 13–18.
2. Перепелица, С.А. Клиническое применение высокоточных методов нейровизуализации у новорожденных с повреждениями головного мозга. / С.А. Перепелица // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. – 2020. – 2(4). – С. 329–336. – DOI: https://doi.org/10.36425/rehab54463.
3. Быкова, Ю.К. 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, Е.А. Филиппова, К.В. Ватолин, Л.В. Ушакова, Д.Ю. Амирханова // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2016. – № 3. – С.28–38.
4. Alistar, J. Gunni. Neonatal encephalopathy and hypoxic–ischemic encephalopathy / Alistar J. Gunni, Thoresen Marianne // Neonatal Neurology. – 2019. – 217–237.
5. Девялтовская, М.Г. Характеристика структурных изменений головного мозга у недоношенных детей с пре- и перинатальным поражением центральной нервной системы [Текст] / М.Г. Девялтовская // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2020. – Т. 18, № 3. – С. 248–252.
6. Улезко, Е.А. Алгоритмы нейровизуализации ишемических поражений головного мозга у детей первого месяца жизни / Е.А. Улезко, Ю.Ю. Бучель // Здравоохранение: научно-практический ежемесячный журнал. – 2009. – N 8. – С. 42–45.
7. Mclean, T. Cranial ultrasound screening protocols for very preterm infants / T. Mclean, A. Malhotra, P. Lombardo, M. Schneider // Ultrasound in Med. & Biol. – 2021. – Vol. 47, No. 7. – PP. 1645–1656.
8. Pisani, F. Monitoring of newborns at high risk for brain injury / F. Pisani, C. Spagnoli // Italian Journal of Pediatrics. – 2016. – 42. – P. 48. – DOI 10.1186/s13052-016-0261-8.
9. Guan, B. Early diagnosis and outcome prediction of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy with color Doppler ultrasound / B. Guan, C. Dai, Y. Zhang, L. Zhu, X. He // Diagnostic and Interventional Imaging. – 2017. – 98. – p.469–475.

FEATURES OF BRAIN STRUCTURES AND CEREBRAL HEMODYNAMICS IN INFANTS BORN AT GESTATION 25–33 WEEKS

Simchenko A.V., Devyaltovskaya M.G., Ulezko E.A., Kramko D.A.

State institution «Republican Scientific and Practical Centre «Mother and Child», Minsk, Republic of Belarus

Summary. The features of brain structures and cerebral hemodynamics in premature infants born at a gestation period of 25–33 weeks were studied. The priority method for differential diagnosis of various pathological conditions of the brain of premature infants is neurosonography, which allows for the assessment of subsequent structural changes in dynamics. Doppler ultrasound is an integral method for assessing cerebral blood flow, which is extremely important for choosing treatment tactics.

Keywords: neuroimaging, neurosonography, premature babies, cerebral ischemia, cerebral hemodynamics, Doppler, brain structures.

Поступила 11.10.2023

УДК 613.953.1-0.53.32

РАЦИОНАЛЬНОЕ ВСКАРМЛИВАНИЕ МАТЕРИНСКИМ МОЛОКОМ КАК РЕШАЮЩИЙ ФАКТОР, ОБЕСПЕЧИВАЮЩИЙ ГАРМОНИЧНОЕ РАЗВИТИЕ ДЕТЕЙ

Симченко А.В.[1], Девялтовская М.Г.[1], Никитченко Д.Ю.[1], Янущик Е.И.[2]

[1] Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
[2] Комитет по здравоохранению Мингорисполкома,
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) выступает за грудное вскармливание как наиболее подходящий способ вскармливания для здорового роста и развития детей. ВОЗ рассматривает грудное молоко как уникальный продукт питания, не имеющий аналогов, способный обеспечить всю энергию и питательные вещества, необходимые младенцам в первые месяцы их жизни, более половины потребностей ребенка в питании во втором полугодии жизни и до одной трети потребностей в течение второго года жизни. В статье представлен обзор исследований, касающихся поддержки грудного вскармливания.

Ключевые слова: грудное вскармливание, естественное вскармливание, лактация, поддержка грудного вскармливания, инициатива «Больница, доброжелательного отношения к ребенку».

Введение. Грудное вскармливание является золотым стандартом кормления детей и связано с многочисленными преимуществами как для матерей, так и для младенцев. Всемирная организация здравоохранения рекомендует раннее начало грудного вскармливания (в течение первых 60 минут после родов), исключительное грудное вскармливание в течение 6 месяцев и продолжение грудного вскармливания после введения прикорма по крайней мере до достижения 2-летнего возраста (ЮНИСЕФ, 2019) [1, 2].

Грудное вскармливание, называют «древним искусством и современным чудом». Быстрые социальные и экономические изменения, затрагивающие динамично развивающийся современный мир, могут по-разному сказываться на практике грудного вскармливания. По мере развития стран с низким уровнем дохода традиционные ценности, включая грудное вскармливание, оказываются под давлением. С другой стороны, во многих странах с высоким уровнем дохода осознание огромных преимуществ грудного вскармливания привело к более просвещенному подходу к таким вопросам, как отпуск по беременности и родам и регулирование ненадлежащей рекламы заменителей грудного молока, что постепенно способствует увеличению распространенности грудного вскармливания [3].

Продолжает накапливаться информация о совокупности преимуществ грудного вскармливания для женщин и детей. Благодаря достижениям науки и современным исследованиям сейчас известно больше, чем когда-либо прежде, об уникальных иммунологических, гормональных и питательных свойствах грудного молока и о том, как состав грудного молока адаптируется к уникальным потребностям младенцев в зависимости от окружающей их среды («триада мать–грудное молоко-младенец»). Эта

сложная система, разработанная за миллионы лет эволюции, защищает здоровье и стимулирует оптимальное развитие ребенка и, как оказалось, также защищает здоровье матери [1, 2, 3].

Междисциплинарные исследования в области исследования грудного вскармливания расширяются благодаря недавним усилиям многих международных организаций: Международного общества исследований грудного молока и лактации и Академии медицины грудного вскармливания, исследовательских центров (Каролинского глобального института грудного вскармливания, Центра передового опыта в области исследований младенцев [MOMI-CORE]) и инициатив (Лактация, грудное вскармливание и трансляционные исследования [LIFT], Международный консорциум по составу молока [iMic] и Экология грудного молока – Генезис детского питания: понимание человеческого молока как биологической системы [BEGIN]). Однако все еще есть много возможностей для улучшения и расширения междисциплинарных усилий в области исследований грудного женского молока и лактации [3, 4].

Цель работы: Проанализировать последние исследования в области поддержки грудного вскармливания.

Результаты и обсуждение. В проанализированных нами источниках имеются неопровержимые доказательства того, что грудное вскармливание снижает уровень летальности младенцев в 4–10 раз в странах с низким уровнем дохода. Мета-анализ 6 исследований показал снижение на 36 % частоты синдрома внезапной детской смерти среди детей, когда-либо находившихся на грудном вскармливании. Мета-анализ 4 исследований продемонстрировал снижение частоты некротического энтероколита на 58 % среди недоношенных новорожденных [1, 2, 5].

Метаанализ 66 исследований показывает, что примерно наполовину снижается риск диареи и на треть – респираторных инфекций. Наибольшая эффективность грудного вскармливания доказана у детей первого года жизни [1, 2, 3].

Анализ 49 исследований свидетельствовал о том, что грудное вскармливание защищает от кариеса зубов детей. Однако более длительное грудное вскармливание (более 12 месяцев) связано с 2–3-кратным увеличением кариеса зубов у детей старшего возраста (>12 месяцев) [5].

Дети, находящиеся на грудном вскармливании, менее склонны к быстрому набору массы тела в младенчестве. Быстрое увеличение веса в младенчестве является одним из самых ранних постнатальных факторов риска развития ожирения. Дети, находящиеся на грудном вскармливании, потребляют меньше пищи во время каждого кормления и в течение дня [2, 5].

Грудное вскармливание считается оптимальным способом обеспечения новорожденных необходимыми питательными веществами и правильного формирования иммунной системы. Созревание иммунной системы ребенка раннего возраста связано с обучением клеток иммунологической памяти способности противостоять инфекционным агентам, вырабатывая адекватную толерантность к окружающей среде и развивающейся микробиоте [1, 2, 4].

Помимо обеспечения питательными веществами, грудное молоко богато микробиотой, а также иммунными компонентами, которые обеспечивают защиту младенца от многочисленных заболеваний. Следует отметить, что в грудном молоке обнаруживаются иммунные клетки, такие как В- и Т-лимфоциты, регуляторные клетки, моноциты/макрофаги, нейтрофилы, естественные клетки-киллеры и антитела IgA, IgG

и IgM. Антитела, полученные из грудного молока, вырабатываются в результате стимуляции лимфоидных скоплений слизистой оболочкой кишечника и дыхательных путей. Таким образом, иммунные компоненты, полученные из грудного молока, связаны с широким спектром кишечных и респираторных патогенов, с которыми может столкнуться младенец [4].

Кроме того, материнская микробиота, особенно микробиота грудного молока, играет важную роль в развитии иммунной системы младенца и формировании его биоценоза. Штаммы бактерий являются общими в диаде мать–младенец. Отмечены существенные различия между микробиотой младенцев, находящихся на грудном вскармливании, и микробиотой детей, вскармливающихся искусственно.

У младенцев грудное вскармливание связано со снижением риска ранних ушных, желудочно-кишечных и респираторных инфекций, а также с более низким риском аутоиммунных заболеваний, таких как воспалительные заболевания кишечника, астма и сахарный диабет в более позднем детском возрасте [5, 8].

Важность оптимального вскармливания идеально совместимым питанием младенцев в раннем возрасте обуславливает наилучшее развитие нервной системы и формирование когнитивных способностей. Имеются данные о том, что показатель IQ был на 23 % выше у детей, которые находились на грудном вскармливании [5, 6].

Преимущества грудного вскармливания для здоровья матери неоспоримы. Среди кормящих женщин грудное вскармливание приводит к снижению риска послеродовых кровотечений, рака груди, яичников, эндометрия и щитовидной железы. Длительное грудное вскармливание снижает риск развития рака молочной железы на 7 %, риск развития рака яичников – на 18 % [2, 5, 6]. Другая группа исследований продемонстрировала, что грудное вскармливание снижает риск артериальной гипертензии, сердечно-сосудистых заболеваний, диабета 2 типа и послеродовой депрессии. Анализ данных 740 000 британских женщин показал, что каждые дополнительные 6 месяцев грудного вскармливания в течение всей жизни были связаны со снижением индекса массы тела на 1 %.

Последние исследования в области изучения инфекции COVID-19 демонстрируют, что матерей с подозрением или подтвержденным COVID-19 следует поощрять к началу или продолжению грудного вскармливания. Матерей следует проинформировать о том, что преимущества грудного вскармливания существенно перевешивают потенциальные риски передачи инфекции [2, 4].

Большое количество исследований посвящено изучению факторов, способствующих грудному вскармливанию, и потенциальных барьеров. Отношение окружения и поддержка семьи имеют решающее значение для формирования установок грудного вскармливания. Отношение отцов также является ключевым; женщины, у которых есть поддержка партнеров, с большей вероятностью будут успешно и дольше кормить грудью. Для первородящей матери может быть очень сложно начать грудное вскармливание и успешно наладить его, если у нее нет соответствующей психологической поддержки. В современном информационном пространстве доступно множество онлайн-ресурсов, тем не менее поддержка семьи остается ключевой.

В Республике Беларусь и во всем мире мероприятиям, направленным на поддержку грудного вскармливания, уделяется самое активное внимание.

Инициатива «Больница, доброжелательного отношения к ребенку» включает в себя аспекты индивидуального консультирования и группового обучения, оказание немедленной поддержки грудного вскармливания в послеродовом периоде и навыки

управления лактацией. Увеличение числа организаций здравоохранения, соответствующих статусу «Больница, доброжелательная к ребенку», позволило увеличить исключительное грудное вскармливание до 49 % и смешанное вскармливание до 66 %.

Налаживание грудного вскармливания у недоношенных детей и детей с низкой массой тела при рождении может быть особенно сложным, но при соответствующей поддержке и информировании оно будет успешным для таких детей. В частности, результативными оказались шаги, которые касались открытия банков грудного молока, комнат для сцеживания и создания условий для сбора и хранения материнского молока [2, 3, 7, 8].

Необходимы эффективные меры для устранения барьеров грудного вскармливания, включая политику поддержки грудного вскармливания в организациях здравоохранения, оказывающих помощь матерям и детям, и в общественных местах [6, 7].

Индивидуальные факторы, такие как курение, избыточный вес и ожирение, депрессия, связаны со значительно более низкими показателями грудного вскармливания [1, 2, 6].

Целью ВОЗ в области питания и поддержки естественного вскармливания в период до 2025 года предусмотрено повышение показателя исключительно грудного вскармливания в течение первых 6 месяцев жизни на 50 % [8].

За последние несколько десятилетий большое внимание уделялось вскармливанию грудным молоком недоношенных детей (<37 недель беременности) и младенцев с низкой массой тела при рождении (<2500 г). Грудное молоко обеспечивает питательные, иммунологические и неврологические преимущества по сравнению с заменителями грудного молока. Несмотря на неопровержимые доказательства ценности грудного молока для матерей и их недоношенных и/или маловесных детей, существуют большие различия в начале и продолжительности грудного вскармливания: недоношенные дети, имеют меньшую продолжительность периода грудного вскармливания по сравнению с доношенными детьми [6].

Исследования показали, что младенцы могут находиться исключительно на грудном вскармливании уже с 32 недели, тем не менее обязательно должна осуществляться коррекция питания с помощью усилителей грудного молока (фортификаторов) [3].

Поддержка грудного вскармливания должна осуществляться на всех уровнях оказания медицинской помощи матерям и детям. Рекомендуется поощрять поддержку грудного вскармливания, предоставляя консультации и специализированную помощь кормящим матерям, посредством сотрудничества между медицинскими работниками и поддержкой на уровне сообщества: путем масштабного информирования матерей (семинары по вопросам грудного вскармливания) и развитие сети групп поддержки (для поддержания мотивации кормящих матерей женщинами, имеющими положительный длительный опыт грудного вскармливания).

В последние несколько лет мероприятия по поддержке с использованием социальных сетей также приобрели особую актуальность [9]. Эффективность работы групп поддержки кормящих матерей обусловлена общей целью – поддержка успешной и длительной лактации у кормящих матерей особым упором на личное взаимодействие [8, 9]. Результативность продемонстрирована и при очных встречах, и при онлайн-консультировании. Для достижения успешных результатов консультирования кормящих

матерей важным является не только предоставление структурированной и достоверной информации в вопросах лактации, но и адаптация информация в соответствии с индивидуальными потребностями матерей [7, 8, 9].

Заключение. Грудное вскармливание – неотъемлемая часть репродуктивного цикла любой женщины, уникальное и индивидуальное изменение образа жизни, оно доступно большинству женщин в послеродовой период. Грудное молоко – натуральная пища с высокой биодоступностью, содержащая все питательные вещества, необходимые для оптимального роста и развития ребенка. Начало грудного вскармливания после родов имеет много преимуществ как для ребенка, так и для матери, особенно в плане питания, здоровья, иммунитета, развития, психологических и социальных аспектов. Основополагающим критерием успеха продолжительного грудного вскармливания является инициация кормления в течение первого часа после рождения.

Основными описанными проблемами, которые связаны с ранним отлучением от груди в течение первых двух недель жизни, являются следующие: недостаточная выработка молока (гипогалактия), сложности с недостаточным сосательным рефлексом у недоношенного ребенка, появление трещин в соске и иные проблемы, связанные с грудью [9]. В последующие месяцы к причинам, способствующим уменьшению лактации, добавляются недостаточная прибавка в весе у младенца или необходимость матери вернуться на работу.

Согласно опросам кормящих матерей, причинами, препятствующими грудному вскармливанию, являлись: неэффективное прикладывание, отказ ребенка от грудного вскармливания, недостаточное количество грудного молока, выраженный болевой синдром в родах у матери и медицинские вмешательства, запрещающие грудное вскармливание. Наиболее эффективным шагом в поддержке грудного вскармливания на этапе родильного дома признано обучение матерей грудному вскармливанию в течение первого часа после родов медицинскими сестрами и акушерками. Решающее значение имеет развитие и внедрение практики консультирования по грудному вскармливанию в организациях здравоохранения, оказывающих помощь детям [9].

Разработка и внедрение мер по поддержке грудного вскармливания у кормящих матерей в организации здравоохранения, оказывающие помощь матерям и детям, понимание механизмов становления лактации, адаптации и развития младенцев способствуют поощрению и поддержке грудного вскармливания для достижения третьей цели устойчивого развития тысячалетия, а именно охраны здоровья матери и ребенка.

Литература

1. Ventura, A. Mother-infant interactions and infant intake during breastfeeding versus bottle-feeding expressed breast milk / A. Ventura, M. Hupp, J. Lavond // Matern. Child Nutr. – 2021. – 17(4). – p.13–85. – doi:10.1111/mcn.13185.

2. Prentice, Andrew M. Breastfeeding in the Modern World Subject Area / Andrew M. Prentice // Ann. Nutr. Metab. Nutrition and Dietetics. Public Health. – 2022. – 78. – Suppl. 2. – p. 29–38.

3. Flacking, R. Positive breastfeeding experiences and facilitators in mothers of preterm and low birthweight infants: a meta-ethnographic review / R. Flacking, B.S. Tandberg, H. Niela-Vilén // Int Breastfeed J. – 2021. – 16(1). – p.88. – doi:10.1186/s13006-021-00435-8.

4. Azad, M.B. Breastfeeding and the origins of health: Interdisciplinary perspectives and priorities / M.B. Azad, N.C. Nickel, L. Bode // Matern. Child. Nutr. – 2021. – №17 (2). – p. 13–109. – doi:10.1111/mcn.13109.

5. Rueda, C. Exclusive breastfeeding promotion policies: whose oxygen mask are we prioritizing? / C. Rueda, M.A. Bright, D. Roussos-Ross // J. Perinatol. – 2022; –№ 42(8) –p. 1141–1145. – doi:10.1038/s41372-022-01339-z.

6. Hernández-Cordero, S., What will it take to increase breastfeeding? / S. Hernández-Cordero, R. Pérez-Escamilla // Matern. Child. Nutr. – 2022. –18 Suppl. 3:e13371. – doi:10.1111/mcn.13371.

7. Prentice, Andrew M. Breastfeeding in the Modern World Subject /Andrew M. Prentice // Ann Nutr Metab. – 2022. – 78. Suppl. 2. – p. 29–38.

8. Rodríguez-Gallego, I. Impact and Effectiveness of Group Strategies for Supporting Breastfeeding after Birth: A Systematic Review / I. Rodríguez-Gallego, F. Leon-Larios, I. Corrales-Gutierrez // Int. J. Environ. Res. Public. Health. – 2021– p.2550. – doi: 10.3390/ijerph18052550.

9. Dudukcu, F.T. Factors Affecting Breastfeeding within the First Hour After Birth/ F.T. Dudukcu, H. Aygor, H. Karakoc // Niger. J. Clin. Pract. – 2022. P. 62–68. – doi: 10.4103/njcp.njcp_703_20. PMID: 35046197.

10. Griffin, L.B. Effect of Novel Breastfeeding Smartphone Applications on Breastfeeding Rates / L.B. Griffin, J.D. López, M.L. Ranney // Breastfeed Med. – 2021 Aug.; – 16(8) – p.614–623. – doi: 10.1089/bfm.2021.0012.

11. Lokossou, G., Human Breast Milk: From Food to Active Immune Response With Disease Protection in Infants and Mothers / G. Lokossou, L Kouakanou, A. Schumacher // Front Immunol. – P.84–90. – doi: 10.3389/fimmu.2022.849012.

RATIONAL FEEDING WITH MOTHER'S MILK AS A DECISIVE FACTOR ENSURING THE HARMONIOUS DEVELOPMENT OF CHILDREN

Simchenko A.V.[1], Devyaltovskaya M.G.[1], Nikitchenko D.Y.[1], Yanushchik E.I.[2]

[1] State institution «Republican Scientific and Practical Centre «Mother and Child»,
[2] Health Committee of the Minsk City Executive Committee,
Minsk, Republic of Belarus

Summary. The World Health Organization (WHO) advocates breastfeeding as the most appropriate way of feeding for healthy growth and development of children. WHO considers breast milk as a unique food product that has no analogues, capable of providing all the energy and nutrients needed by infants in the first months of their life, more than half of a child's nutritional needs in the second half of life and up to one third of the needs during the second year of life. The article provides an overview of research related to breastfeeding support.

Keywords: breastfeeding, natural feeding, lactation, breastfeeding support, initiative «Hospital, friendly attitude to the child».

Поступила 11.10.2023

УДК 616.154.69-053.31-07

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ КЛАССИЧЕСКОЙ ГАЛАКТОЗЕМИИ 1 ТИПА У НОВОРОЖДЕННОГО

Уварова Е.В.[1], Самойлович С.В.[2], Чепрасова М.М.[2], Яцевич И.Г.[2]

[1]Учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет»,
[2]Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Галактоземия – наследственное нарушение углеводного обмена, при котором в организме накапливается избыток галактозы и ее метаболитов, что обусловливает клиническую картину заболевания и формирование отсроченных осложнений. Ранняя диагностика, симптоматическая терапия, подбор лечебного питания улучшают прогноз течения заболевания [1].

В данной статье мы представляем клинический случай галактоземии 1 типа у новорожденного с начальной выраженной непрямой гипербилирубинемией, протекающей на фоне врожденной цитомегаловирусной инфекции. Несмотря на отсутствие специфической клинической симптоматики, неонатального скрининга предварительный диагноз был поставлен на 8-е сутки жизни. Своевременно начатая патогенетическая, симптоматическая терапия позволила достигнуть компенсации врожденного дефекта метаболизма галактозы и оптимизировать прогноз физического и нервно-психического развития ребенка.

Ключевые слова: галактоземия, клинический случай, новорожденный, непрямая гипербилирубинемия, неонатальная желтуха.

Введение. В последние годы раннее выявление наследственных заболеваний обмена веществ является актуальной проблемой. Прогноз заболевания во многом зависит от ранней диагностики и своевременной патогенетической терапии.

Галактоземия – аутосомно-рецессивное заболевание, нарушение обмена галактозы, характеризующееся накоплением галактозы и патологических продуктов ее метаболизма в тканях. Частота галактоземии в разных популяциях колеблется от 1:18 000 до 1:187000 новорожденных [2]. В основе галактоземии лежит недостаточность одного из трех ферментов, участвующих в метаболизме галактозы: галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы (ГАЛТ), галактокиназы (ГАЛК), уридиндифосфат-галактозо-4-эпимиразы (ГАЛЭ). Выделяют три типа галактоземии, в зависимости от имеющегося у пациента дефекта одного из трех основных ферментов [3]:

1. Галактоземия 1 типа (классическая), обусловленная дефицитом фермента галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы (ГАЛТ). Этот тип также включает в себя вариант Дуарте.
2. Галактоземия 2 типа – дефицит галактокиназы (ГАЛК).
3. Галактоземия 3 типа – дефицит уридиндифосфат-галактозо-4-эпимиразы (ГАЛЭ).

Галактоземия 1 типа или классическая галактоземия является наиболее тяжелой формой галактоземии. Органами-мишенями для накапливающихся токсичных метаболитов являются мозг, печень, почки, кишечник [4]. Обычно первые признаки заболевания возникают уже в раннем неонатальном периоде на фоне вскармливания грудным молоком или адаптированной детской молочной смесью и заключаются в появлении срыгивания, рвоты, отмечается плохая прибавка массы тела или ее потеря. Характерным симптомокомплексом галактоземии является некротический энтероколит, печеночно-клеточная недостаточность, нарушение канальцевой функции почек, гемодинамические расстройства, угнетение функции нервной системы, гемолитическая анемия, катаракта. Часто заболевание сопровождается развитием сепсиса, что может привести к летальному исходу в неонатальном периоде. Основной патогенетический метод лечения галактоземии – диета с полным исключением галактозы и лактозы.

Массовый неонатальный скрининг на галактоземию проводят на 4-е сутки жизни доношенным новорожденным и на 7-е сутки жизни – недоношенным детям. Уровень тотальной галактозы (сумма концентраций галактозы и галактозы-1-фосфата) в сыворотке крови не должен превышать 7,2 мг/дл [5]. Пренатальная диагностика галактоземии 1 типа включает определение активности галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы в культуре амниоцитов или ворсинах хориона. В случае сниженной активности данного фермента необходимо исключить галактозу из диеты женщины [6].

Цель исследования: представить клинический случай классической галактоземии 1 типа у новорожденного и привлечь внимание врачей-неонатологов, врачей-педиатров к вопросу особенностей клинического течения данной патологии.

Материалы и методы исследования. Новорожденный находился на лечении в педиатрическом отделении для новорожденных ГУ РНПЦ «Мать и дитя». Проведен анализ медицинской карты стационарного пациента, анализ литературных данных по изучаемой патологии.

Результаты исследования и их обсуждение. Заслуживает внимания клинический случай галактоземии 1 типа, диагностированный у новорожденного, находившегося на лечении в педиатрическом отделении для новорожденных ГУ РНПЦ «Мать и дитя» с 8-го по 47 день жизни. Согласно данным медицинской документации ребенок (мальчик) родился от 2 беременности, 2 срочных родов в сроке 284 дня. Оценка по шкале Апгар 8/9. Вес при рождении составил 3700 г, рост – 54 см, окружность головы – 34 см, окружность груди – 33 см. Первая беременность 5 лет назад – срочные роды с весом при рождении 3470 г. Ребенок здоров. Данная беременность протекала на фоне многоводия, анемии легкой степени тяжести. Миома матки небольших размеров. Возраст матери – 31 год. Группа крови A(II) резус D положительный. Подковообразная почка у плода. Пиелоэктазия слева у плода. Ребенок сразу приложен к груди, после рождения находился с мамой на совместном пребывании. Состояние удовлетворительное, на грудном вскармливании. Проведена вакцинация против вирусного гепатита В.

С 3-х суток жизни отмечено появление желтухи, которая была расценена как физиологическая. На 4 сутки жизни иктеричность кожи увеличилась, уровень общего билирубина – 362,8 мкмоль/л. Проводилась фототерапия, инфузионная терапия с целью дезинтоксикации. На 5 сутки на фоне лечения сохранялся прежний уровень общего билирубина – 365,8 мкмоль/л (уровень прямого билирубина – 25,9 мкмоль/л).

Переведен на второй этап выхаживания данного учреждения. Состояние ребенка – средней степени тяжести. Тяжесть состояния обусловлена непрямой гипербилирубинемией. Вскармливание грудным молоком, сосал охотно. Потеря массы тела – 8 %. Сознание сохранено. ДН0. ЧД – 46 дыханий в минуту. SaO2 – 97 % без кислорода. Гемодинамика стабильная, ЧСС – 130 ударов в минуту, АД 76/42 мм.рт.ст. Печень + 2 см. Перистальтика выслушивается. Диурез достаточный. Стул переходный. Неонатальный скрининг на галактоземию не проводился.

В последующие двое суток состояние ребенка с отрицательной динамикой. Уровень общего билирубина увеличился до 420,4 мкмоль/л за счет непрямой фракции (уровень прямого билирубина – 34,8 мкмоль/л) на фоне проводимой интенсивной терапии. Вскармливание грудным молоком. Сосание из рожка медленное, не срыгивал. Потеря массы тела – 6,2 %. Сознание сохранено. Двигательная активность, рефлексы новорожденного снижены. ДН0. СН0. SaO2 – 97 % без кислорода, АД 78/48 мм.рт.ст. Моча насыщенно-желтого цвета. Стул желтый. Параметры общего анализа крови, общего анализа мочи, уровни С-реактивного белка были в пределах референтных значений. Отмечалось повышение уровней АЛТ, АСТ в биохимическом анализе крови. Ребенок переведен в РНПЦ «Мать и дитя» для дальнейшего лечения. Диагноз при переводе: Неонатальная желтуха, обусловленная неконьюгированной гипербилирубинемией неуточненного генеза.

Новорождённый мальчик поступил в педиатрическое отделение ГУ РНПЦ «Мать и дитя» на 8-е сутки жизни. Объективный статус при поступлении: состояние тяжелое, обусловленное непрямой гипербилирубинемией. Температура тела 36,7 С. Масса тела – 3470 г (дефицит массы тела – 6,2 %). Сосет из рожка неохотно. Срыгиваний нет. Кислородонезависим. Рефлексы новорожденного, двигательная активность снижены. Кожные покровы иктеричные с серым и зеленым оттенками, периоральный цианоз. Тургор тканей достаточный. Регионарные лимфатические лимфоузлы не увеличены. Большой родничок 2х2 см, выполнен. Тоны сердца ритмичные, приглушены, систолический дующий шум. Дыхание пуэрильное над всеми легочными полями. ЧСС 148 ударов в минуту. ЧД – 52 дыханий в минуту. Участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания. ДН 0–1. Печень не увеличена, выходит из-под края реберной дуги на 2 см, селезенка не пальпируется. Живот мягкий, доступен для глубокой пальпации во всех отделах. Перистальтика кишечника обычная. Стул желто-коричневый, кашицеобразный. Моча темно-желтого цвета.

На основании объективных клинических данных, а также данных акушерского и гинекологического анамнеза, лабораторно-инструментальных, клинических данных из предоставленной медицинской документации, был выставлен предварительный диагноз: неонатальная желтуха, смешанного генеза. Галактоземия? Синдром дыхательных расстройств. ДН 0–1. Подковообразная почка. Пиелоэктазия слева. Высокий риск реализации ВУИ. Для энтерального питания ребенку была назначена специализированная соевая смесь.

Тяжесть состояния ребенка с 3 суток жизни была обусловлена непрямой гипербилирубинемией. Дифференциальный диагноз проводился с другими наследственными болезнями обмена, неонатальным гемохроматозом вследствие аллоиммунизации, внутриутробной инфекцией.

Предварительный диагноз галактоземия был выставлен с учетом того, что новорожденные часто демонстрирует неспецифические проявления в дебюте заболевания, а также необходимостью введения лечебного питания. В литературе нам

удалось найти сообщения о случаях галактоземии новорожденных с ранней тяжелой непрямой гипербилирубинемией [7, 8].

Для уточнения диагноза ребенку было проведено комплексное лабораторное и инструментальное обследование, которое включало в себя общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, гемостазиограмму, ИФА (TORCH), кровь на маркеры гепатитов, ПЦР образцов крови, мочи, слюны на цитомегаловирусную инфекцию, ПЦР крови на герпес, токсоплазмоз, посев крови на стерильность, рентгенографию органов грудной клетки, нейросонографию, УЗИ органов брюшной полости, УЗИ щитовидной, вилочковой железы, ЭКГ, эхокардиографию. Назначена консультация генетика. Проведен врачебный консилиум.

После консультации генетика, для исключения наследственных болезней обмена ребенку был проведен селективный скрининг крови (галактоза + галактоза-1-фосфат), селективный скрининг мочи, взяты образцы ДНК на галактоземию, ТМС аминокислот, активность лизосомальных ферментов. По результатам скрининга в крови выявлено повышение уровня галактозы + галактоза-1-фосфат (3256 мкмоль/л при норме до 250), в моче положительная проба на редуцирующие сахара и мукополисахаридоз. После получения всех результатов генетического исследования было выдано медико-генетическое заключение. Результаты молекулярно-генетической диагностики: у пробанда выявлено гомозиготное носительство мутации p.Q188R в экзоне 6 гена GALT. Диагноз: наследственная болезнь обмена. Классическая галактоземия 1типа. Аутосомно-рецессивный тип наследования.

В биохимическом анализе крови наблюдалось значительное увеличение уровней сывороточного железа, щелочной фосфатазы, АЛТ, АСТ, снижение уровня трансферрина. Сохранялась гипербилирубинемия за счет непрямого билирубина с положительной динамикой (таблица 1).

Таблица 1 – Динамика изменения значений общего билирубина и прямого билирубина в крови

Показатель	8 день жизни	9 день жизни	10 день жизни	11 день жизни	12 день жизни	19 день жизни	34 день жизни	40 день жизни
Общий билирубин, мкмоль/л	551	353	400	227	174	35	25	18
Прямой билирубин, мкмоль/л	64,1	60,8	70,8	64,4	50,6	13,4	7,9	5,4

На 19-е сутки жизни состояние ребенка ухудшилось. В ОАК – лейкоцитоз (55х10*9/л), сдвиг лейкоцитарной формулы влево (миелоциты – 12 %, юные – 1 %, палочкоядерные нейтрофилы – 28 %; анемия (эритроциты – 2,92х10*12/л, гемоглобин – 92 г/л). В биохимическом анализе крови – выраженная гипопротеинемия (общий белок – 25 г/л, альбумин – 18 г/л). По результатам ПЦР обнаружена ДНК цитомегаловирусной инфекции в слюне. Проведен врачебный консилиум. Выставлен второй клинический диагноз (основной): инфекция, специфичная для перинатального периода. Врожденная цитомегаловирусная инфекция, латентное течение.

В последующие два дня состояние ребенка с отрицательной динамикой, за счет отечного синдрома, нарастания лейкоцитоза, анемического синдрома. Менингиальных симптомов не отмечалось. Температура тела нормальных значений. Отмечалось

повышение уровней С-реактивного белка до 32,5 мг/л, прокальцитонина до 1,04 нг/мл. По данным УЗИ брюшной полости: наблюдался асцит, гепатомегалия, реактивные изменения сосудов печени и стенок желчного пузыря. Подковообразная почка, пиелоэктазия левой половины почки. По данным нейросонографии: признаки перивентрикулярного отека. Ассиметрия передних рогов боковых желудочков. Субэпиндимальная киста справа. Консультирован гематологом, инфекционистом. Выполнена костномозговая пункция со взятием костного мозга на исследование. Заключение: данных за лейкоз нет. Лейкемоидная реакция.

Лечение проводилось согласно действующим клиническим протоколам и включало в себя антибактериальную терапию, коррекцию анемического синдрома (введение эритроцитарной массы), гипопротеинемии (введение альбумина, октагама), геморрагического синдрома, желтушного синдрома.

На 22-е сутки жизни была отмечена тенденция к стабилизации состояния ребенка, нормализовались показатели крови, на контрольном УЗИ органов брюшной полости отмечалась положительная динамика. Состояние ребенка после 25-х суток с положительной динамикой. Новорожденный стал прибывать в массе тела. Нормализовались показатели железа, белка, ферментов в биохимическом анализе крови, показатели гемостазиограммы.

Ребенок был выписан домой в 1 месяц и 17 дней в удовлетворительном состоянии под наблюдение участкового педиатра, инфекциониста, невролога, эндокринолога, окулиста по месту жительства. Масса тела при выписке – 4260 г (+560 г), рост – 58 см, окружность головы – 38 см, окружность груди – 37 см. Рекомендовано продолжить вскармливание смесью на основе соевого белка.

Представленный нами клинический случай галактоземии 1 типа у новорожденного демонстрирует неспецифические проявления в дебюте заболевания. Обычно кормление грудным молоком или молочными смесями приводят к рвоте, диарее, нарастают явления эксикоза, быстро развивается гипотрофия. В нашем случае первым признаком заболевания была тяжелая ранняя непрямая гипербилирубинемия. В дальнейшем диагноз галактоземии 1 типа был подтвержден результатами молекулярно-генетического исследования. Своевременная отмена энтерального питания, содержащего галактозу и лактозу, назначение комплексной посиндромной терапии, направленной на купирование проявлений внутриутробной инфекции, геморрагического, анемического, отечного синдрома, дали возможность стабилизировать состояние ребенка и избежать необратимого повреждения органов и систем.

Заключение. На основании представленного клинического случая можно сделать вывод, что классическая галактоземия – достаточно сложное для диагностики заболевание в отсутствии неонатального скрининга. Своевременно начатая диетотерапия и комплексное лечение улучшают качество жизни пациентов и их отдаленный прогноз. Мы рекомендуем включать диагноз галактоземия в дифференциальную диагностику ранней непрямой гипербилирубинемии новорожденных.

Литература

1. Karadag, N., Zenciroglu, A, Eminoglu, FT, et al. Literature review and outcome of classic galactosemia diagnosed in the neonatal period / N. Karadag // Clin Lab. – 2013. – 59(9–10): 1139–46.

2. Nicole, E.G., Grady, Dietra Millard. Congenital Galactosemia / E.G. Nicole, Dietra Millard Grady // Neoreviews. – 2017. – 18(4): e228–e233.

3. Яцык, Г.В. Галактоземия у новорожденного / Г.В. Яцык, Т.Э. Боровик, М.Д. Митиш, Т.В. Бушуева, Е.П. Бомбардирова // Вопросы современной педиатрии. – 2007. – Т. 6. – №3. – С. 107–111.

4. Broomfield, A.A, Brain, C, Grunewald, S. Galactosaemia an update / A.A. Broomfield, C. Brain, S. Grunewald // The Journal of Paediatrics and Child Health. – 2011. – 21: 65–70.

5. Никитина, И.В. Тяжелая форма галактоземии I типа у недоношенного ребенка: трудности дифференциальной диагностики / И.В. Никитина, И.М. Амелин, И.Ш. Махмудов, О.А. Крог-Йенсен, Е.А. Тумасян, А.А. Ленюшкина, А.В. Дегтярева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – Т. 65. – №5. – С. 73–82.

6. Pasquali, M. Laboratory diagnosis of galactosemia: a technical standard and guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) / Marzia Pasquali, Chunli Yu, Bradford Coffee // Genetics in Medicine. – 2018. – Vol. 20. – №1. – P. 3–11.

7. Woo, H.C. Early and severe indirect hyperbilirubinemia as a manifestation of galactosemia / H.C. Woo, C. Phornphutkul, A.R. Laptook // J Perinatol. – 2010. – 30: 295–7.

8. Kavehmanesh, Zohreh. A case of classic galactosemia manifesting as neonatal early and profound indirect hyperbilirubinemia / Zohreh Kavehmanesh, Mohammad Torkaman, Fatemeh Beiraghdar // Turkish Archives of Pediatrics. – 2020. – 55(3): 316–9.

A CASE OF TYPE 1 CLASSIC GALACTOSEMIA IN A NEWBORN

Uvarava K.V.[1], Samoylovich S.V.[2], Cheprasova M.M.[2], Yacevich I.G.[2]

[1] Educational institution
«Belarusian State Medical University»,
[2] State institution «Republican Scientific and Practical Centre «Mother and Child»,
Minsk, Republic of Belarus

Galactosemia is a hereditary disorder of carbohydrate metabolism, in which an excess of galactose and its metabolites accumulates in the body. This determines the clinical picture of the disease and the formation of delayed complications. Early diagnosis, symptomatic therapy, and selection of therapeutic nutrition improve the prognosis of the disease.

In this article, we present a clinical case of galactosemia type 1 in a newborn with initial severe indirect hyperbilirubinemia occurring against the background of congenital cytomegalovirus infection. The preliminary diagnosis was made on the 8th day of life, despite the absence of specific clinical symptoms and neonatal screening. Timely initiation of pathogenetic and symptomatic therapy made it possible to compensate for the congenital defect in galactose metabolism and optimize the prognosis of the child's physical and neuropsychic development.

Keywords: galactosemia, clinical case, newborn, indirect hyperbilirubinemia, neonatal jaundice.

Поступила 15.10.2023

УДК 616.74-009.5-053.2:575

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ ПРИ ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ МИОДИСТРОФИИ ДЮШЕННА-БЕККЕРА У ДЕТЕЙ

Чичко А.М.[1], Крылова-Олефиренко А.В.[1], Кондрукевич А.Г.[1], Констанчук Е.В.[1], Меньшикова Е.А.[2], Бомберова Л.А.[2], Безлер Ж.А.[2]

[1] Белорусский государственный медицинский университет,
[2] ГУ «Республиканский клинический центр паллиативной медицинской помощи детям», г.Минск, Республика Беларусь

Резюме. В ходе исследования были описаны наиболее распространенные типы мутаций в гене DMD – делеция (62 %) и дупликация (17 %), механизмы их возникновения и взаимосвязь с клиническими формами дистрофии. Проведена оценка зависимости тяжести клинических проявлений от вида мутации. Определены ранние доклинические признаки заболевания, на основании которых можно предположить прогрессирующую мышечную дистрофию (ПМД) в неонатальном периоде: гиперферментемия, семейный анамнез. Установлено, что ранним проявлением заболевания являлось изменение походки (у 86 % детей старше 5 лет), а 83 % пациентов утратило способность к самостоятельному передвижению к 15 годам.

Ключевые слова: прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна-Беккера, мутации в гене DMD, дистрофин, дети, мышечная слабость.

Введение. ПМД Дюшенна-Беккера – наследственное, сцепленное с Х-хромосомой рецессивное заболевание, обусловленное мутацией в гене белка дистрофина (DMD). Распространенность в разных популяциях варьирует от 1:3000 до 1:5000 живорожденных мальчиков. В 70 % случаев заболевание мальчиков связано с патологической мутацией у матери, в остальных случаях (до 30 %) – возникновение мутации de novo. Заболевание характеризуется прогрессирующим течением, ранним вовлечением в патологический процесс сердечной и дыхательной мускулатур, что лимитирует продолжительность жизни и приводит к тяжелой инвалидизации.

Важной задачей является улучшение качества и продление жизни детей с данной патологией, предоставление им возможностей для комфортного существования и социализации.

Для более детального изучения этих вопросов были установлены следующие задачи:

1. Охарактеризовать наиболее часто встречающиеся типы мутаций у пациентов с прогрессирующей миодистрофией Дюшенна-Беккера.
2. Изучить основные клинические проявления заболевания.
3. Выявить доклинические признаки, на основании которых можно предположить ПМД.

Цель: изучить генетические и клинические особенности прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна-Беккера.

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе ГУ «Республиканский клинический центр паллиативной медицинской помощи детям». Был проведен анализ медицинских карт стационарного пациента и консультативных заключений амбулаторных пациентов 68 мальчиков, наблюдавшихся с диагнозом ПМД Дюшенна-

Беккера в период с 2020 по 2023 гг. Возраст составил от 8 месяцев до 17 лет, Me (межквартильный интервал) – 9 (6–12 лет). Статистическая обработка данных проводилась с использованием Microsoft Excel на основе анализа медицинских карт стационарного пациента и консультативных заключений амбулаторных пациентов.

Результаты и их обсуждение. Ген DMD является крупнейшим из известных генов человека, локализуется в локусе Xp21.2-p21.1, содержит 79 экзонов и кодирует три полноценные изоформы белка дистрофина в головном мозге, гладких и скелетных мышцах и клетках Пуркинье мозжечка, а также множество более коротких изоформ данного белка. Большинство мутаций в гене DMD нарушают экспрессию именно мышечной изоформы белка, что приводит к развитию миодистрофии Дюшенна и Беккера. Дистрофин вляется необходимой составляющей дистрофин-ассоциированного гликопротеинового комплекса (ДАГ-комплекса), который соединяет цитоскелет мышечных волокон с окружающим его внеклеточным матриксом, поэтому его дефицит приводит к разрушению митохондрий и апоптозу миоцитов. По мере прогрессирования заболевания миоциты постепенно замещаются жировой и фиброзной тканью [1].

Для синтеза белка дистрофина необходимо прохождение трех этапов: транскрипции, сплайсинга и трансляции.

При наличии сдвига рамки считывания происходит преждевременная терминация трансляции, и синтез белка дистрофина прекращается, что приводит к более тяжелой форме заболевания – мышечной дистрофии Дюшенна. В случае, когда мутации не приводят к сдвигу рамки считывания, синтезируется аномально усеченный, но функциональный дистрофин, что обусловливает более легкую форму – мышечную дистрофию Беккера.

Некоторые участки протеина дистрофин особенно важны для его функционирования (красная область (экзон 1, экзоны 64–70)). Мутации в этой области вызывают миодистрофию Дюшенна независимо от того, нарушают они генетический код или нет.

Другие участки важны относительно, поскольку у пациентов, имеющих мутации в оранжевом (экзоны 2–10) и желтом (экзоны 71–78) участках течение болезни более тяжелое, чем у пациентов с мутациями в зеленом (экзоны 10–63) участке.

В ходе исследования точная локализация мутации была установлена у 51 пациента. Из них 7 пациентов находились в так называемой «оранжевой зоне» с мутацией в экзонах 2–10, остальные 44 мальчика с мутациями в «зеленом участке» [2].

Достоверно чаще мутация захватывала область с 43 по 52 экзон («горячая область») [3]. В одном случае мутация занимала с 8 по 41 экзоны, что затронуло значительную часть гена (34 экзона из 79), однако в ходе исследования взаимосвязи между количеством вовлеченных в мутацию экзонов и тяжестью клинических проявлений не было выявлено.

Наиболее частой формой мутации являлась делеция (62 %), вторая по частоте встречаемости – дупликация (17 %). Среди обследованных пациентов имелось 4 семейных случая, в одном наблюдались братья-близнецы: в трех семьях братья имели идентичные типы мутации в одинаковых областях гена. У братьев-близнецов были выявлены дупликации в разных областях гена DMD.

Ген DMD состоит не только из экзонов, но содержит и некодирующие участки – интроны. Среди 68 обследованных пациентов имелся 1 ребенок с гемизиготной

мутацией в 26 интроне гена DMD (chrX:32472776T>) с нарушением сайта сплайсинга (c.3603+3A>T, NM_004006.2).

Распределение пациентов с миодистрофией Дюшенна-Беккера представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Возрастные группы

Возраст	Количество детей
8 мес. – 4 года	16
5–8 лет	14
9–12 лет	23
13–17 лет	15

Мышечная дистрофия Дюшенна-Беккера обычно дебютирует в возрасте 4–5 лет и носит прогредиентный характер. Родители детей младше 4 лет активных жалоб, связанных с заболеванием, не предъявляли, задержку физического или психического развития не наблюдали. Однако дети с ПМД начинают ходить позже своих здоровых сверстников: в 16–18 месяцев. Среди ранних проявлений заболевания отмечались: мышечная слабость, прогрессирующая атрофия мышц тазового и плечевого пояса, псевдогипертрофии икроножных, ягодичных, дельтовидных мышц, мышц живота и языка. Начиная с 4–5 лет постепенно происходит изменение походки с нормальной в начале на слегка миопатическую, затем на типичную миопатическую («утиную»): ребенок широко расставляет ноги, переваливается из стороны в сторону при ходьбе, передвигается на носочках. При поднятии с пола пациенты помогают себе руками (симптом Говерса). Формируется деформация стоп (вальгусная, плоско-вальгусная, эквинусная, эквиноварусная установки), грудной клетки, позвоночника.

Несмотря на то, что первые клинические признаки заболевания проявляются только к 4–5 годам, существуют критерии диагностики, позволяющие предположить наличие у новорожденного мальчика ПМДДБ и вовремя направить его на медико-генетическое консультирование: значительное “беспричинное” повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК) (в 100 и более раз) вследствие рабдомиолиза; активности трансаминаз – аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) (в 20 и более раз); активности фермента лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (в 3–5 раз), что отмечалось у всех детей младшей возрастной группы (8 месяцев – 4 года). Важным признаком для уточнения диагноза ПМД Дюшенна-Беккера является наличие в семье пробанда родственников мужского пола по материнской линии с подтвержденным диагнозом, установленный факт присутствия в семье женщин носительниц патологического гена. На первом году жизни в 10 % случаев заболевание может проявляться в виде симптомокомплекса «вялого ребенка» [4].

При анализе жалоб пациентов было выявлено, что наиболее частыми жалобами являлись (рис. 1): прогрессирующая мышечная слабость – ведущая и наиболее отличительная жалоба во всех возрастных группах; изменения походки – невысокий процент в 13–17 лет в связи с утратой самостоятельной ходьбы, тугоподвижность суставов. Реже отмечались жалобы на изменения массы тела, эмоциональную нестабильность, трудности при ходьбе.

Рисунок 1 – Жалобы пациентов

Одной из рекомендованных шкал для оценки степени ограничения активности у больных мышечной дистрофией Дюшенна-Беккера является адаптированная шкала оценки моторных функций Хаммерсмит [5]. В нашем исследовании был проведен анализ ограничения активности 49 мальчикам, так как эта шкала рекомендована для применения детям с 5-летнего возраста. Она состоит из 20 пунктов, каждый из которых оценивается согласно степени выполнения двигательных тестов на 2, 1 или 0 баллов. Чем выше сумма баллов, тем более стабильное состояние пациентов.

При оценке физического развития наших пациентов было выявлено низкое физическое развитие у 66,6 %, что связано с малоподвижным образом жизни, обусловленным прогрессирующей мышечной слабостью и потерей ходьбы в дальнейшем, а также постоянным приемом глюкокортикостероидов (ГКС). Примечательно, что у 20,8 % детей физическое развитие было высоким (преимущественно у младшей возрастной группы). Следует отметить, что в связи с наличием нейромышечного сколиоза имеются сложности в измерении роста и веса, что затрудняет оценку физического развития.

Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата (рис. 2) у большинства детей включали: тетрапарез, патологическую установку стоп, деформации позвоночника, контрактуры суставов, псевдогипертрофию икроножных мышц.

К деформации позвоночника приводит атрофия скелетной мускулатуры, прогрессирующая с возрастом: в 0,8–4 года у 81 % детей имелась сколиотическая осанка, которая к 9–12 годам развивается в нейромышечный сколиоз 1–2 ст. и 3–4 ст. к 13–17 годам. У всех пациентов 13–17 лет имелась деформация позвоночника.

Рисунок 2 – Изменения опорно-двигательного аппарата и двигательные нарушения

Представленные изменения в совокупности с прогрессирующей мышечной слабостью значительно затрудняют физическую активность пациентов, в связи с этим был определен объем движений, который дети перестали выполнять вследствие прогрессирования заболевания. (рис. 3)

Рисунок 3 – Физическая активность пациентов

Как правило, до 8-летнего возраста сохраняется полный объем физической активности, с 9–12 лет дети начинают утрачивать способность к самостоятельной ходьбе и снижается их возможность выполнения представленного объема физической активности.

Ранним проявлением заболевания является изменение нормальной походки на типичную миопатическую в 5–8 лет (у 86 % детей). Потеря отмечалась после 8 лет,

а к 15 годам 83 % детей утратило способность к самостоятельному передвижению. В 16–17 лет все дети самостоятельно не передвигались.

У детей всех возрастных групп наблюдались контрактуры суставов, прогрессирующие по мере роста и потери ходьбы: так, к возрасту 9–12 лет уже имелись множественные контрактуры (захватывающие голеностопные, коленные, локтевые и лучезапястные суставы). Максимальное развитие контрактур наблюдалось в возрасте 13–17 лет.

Обращал на себя внимание характерный неврологический статус. Отмечалось снижение сухожильных рефлексов с верхних конечностей у 38 пациентов, у 5 наблюдалось полное отсутствие рефлексов. Рефлексы нижних конечностей не вызывались у 16 пациентов, а у 30 были снижены. Мышечная сила: в кистях, сгибателях и разгибателях предплечья, дельтовидных мышцах была значительно снижена у всех пациентов с прогрессирующей мышечной дистрофией Дюшенна-Беккера (ПМДДБ). Мышечная сила нижних конечностей также была значительно снижена у всех пациентов.

Среди иных нарушений наблюдались: дефицит костной массы, синдром Иценко-Кушинга, вызванный постоянным приемом ГКС, отмечающийся у детей с 5–8 лет. Во всех возрастных группах наблюдается дефицит витамина Д, в связи с чем все пациенты находятся в группе риска по развитию нарушений костной минерализации.

ПМД Дюшенна-Беккера затрагивает не только скелетные мышцы, но и дыхательные, и сердечную, вследствие чего развивается кардиомиопатия, прогрессирующая с возрастом: в возрастной группе 8 месяцев – 4 года кардиомиопатия наблюдалась у 6 % детей, в 13–17 – лет у 47 %. Заболевание значительно снижает продолжительность жизни и является частой причиной летального исхода наряду с респираторными осложнениями [6].

Поддерживающая медикаментозная терапия включает в себя назначение бета-адреноблокаторов, начиная с 9–12 лет, в связи с наличием кардиомиопатии пациенты получают иАПФ – эналаприл, начиная с 5–8 лет [6]. 50 % пациентов принимают ГКС. Дети с ПМД Дюшенна-Беккера находятся в группе риска по развитию дефицита витамина Д. 29 % мальчиков, имеющих подтвержденный лабораторно дефицит витамина Д, получают холекальциферол в терапевтической дозе (3000–5000 МЕ), а 71 % пациентов, находящийся в группе риска, принимают холекальциферол в профилактических дозах (500–2000 МЕ). [7]

Со всеми пациентами проводилась ежедневная работа с реабилитологами, дефектологами, физиотерапевтами, психологами, т.е. терапия направлена на улучшение качества жизни и профилактику осложнений.

Заключение

1. Установлены наиболее распространенные типы мутации в гене DMD – делеция (62 %) и дупликация (17 %).

2. Установлено, что ранним проявлением заболевания являлось изменение походки (у 86 % детей старше 5 лет), а большинство детей (83 %) утратило способность к самостоятельному передвижению к 15 годам.

3. Установлены доклинические проявления заболевания: «беспричинная» гиперферментемия (повышение показателей КФК, АЛТ, АСТ, ЛДГ в сыворотке крови), семейный анамнез.

Литература

1. Информационно-справочный ресурс Центр молекулярной медицины минздрава России [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://autoimmun.ru/guide/bolezni-motornykh-neyronov-i-miopatii/geneticheskoe-obsledovanie-pri-myshechnoy-distrofii-dyushenna-i-bekkera/ – Дата доступа: 13.10.2023.
2. Информационно-справочный ресурс Центр молекулярной медицины минздрава России [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://autoimmun.ru/guide/bolezni-motornykh-neyronov-i-miopatii/geneticheskoe-obsledovanie-pri-myshechnoy-distrofii-dyushenna-i-bekkera/ – Дата доступа: 13.10.2023.
3. Диагностика и лечение мышечной дистрофии Дюшенна, часть 1: диагностика, фармакологическое и психосоциальное лечение. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(09)70271-6/fulltext. – Дата доступа: 13.10.2023.
4. Соколовская, М.А. Клинический случай семейной миодистрофии Дюшенна / М.А. Соколовская, Е.С. Макарцева, Е.Н. Гаврилова //Мать и Дитя в Кузбассе. – 2022. – №3(90). – С. 182–188. – DOI: 10.24412/2686-7338-2022-3-182-188.
5. Носко, А.С. Адекватный менеджмент пациентов с дистрофинопатиями (мышечная дистрофия Дюшенна/Беккера): применение объективизирующих шкал и дополнительных методов исследования / А.С. Носко, А.Л. Куренков, С.С. Никитин, В.П. Зыков // Нервно-мышечные болезни. – 2014. – № 3. – С.13–19. – DOI: 10.17650/2222-8721-2014-0-3-13-19.
6. Наблюдение за Состоянием Сердечно-Сосудистой Системы Пациентов, Страдающих Мышечной Дистрофией Дюшенна или Беккера [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://mymiofond.ru/vracham/#gallery-5. – Дата доступа: 13.10.2023.
7. Гремякова, Т.А. Витамин D в профилактике и терапии коморбидных состояний при мышечной дистрофии Дюшенна / Т.А. Гремякова [и др.] // НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ им. Л.О. БАДАЛЯНА. – 2020. – №1. – С. 36 – 48.

CLINICAL AND GENETIC PARALLELS IN PROGRESSIVE DUCHENNE-BECKER MYODYSTROPHY IN CHILDREN

Tchitchko A.M.[1], Krylova-Alefirenko A.V.[1], Kondrukevich A.G.[1], Konstantchuk E.V.[1], Menshikova E.A.[2], Bomberova L.A.[2], Bezler J.A.[2]

[1] Belarusian State Medical University,
[2] State institution the belarusian clinical center of palliative care for children,
Minsk, Republic of Belarus

The study described the most common types of mutations in the DMD gene – deletion (62 %) and duplication (17 %), the mechanisms of their occurrence and the relationship with clinical forms of dystrophy. The dependence of the severity of clinical manifestations on the type of mutation was evaluated. Early preclinical signs of the disease have been identified, on the basis of which it is possible to assume progressive muscular dystrophy (PMD) in the neonatal period: hyperfermentemia, family history. It was found that the early manifestation of the disease was a change in gait (in 86 % of children over 5 years old), and 83 % of patients lost the ability to move independently by the age of 15.

Keywords: progressive Duchenne-Becker muscular dystrophy, mutations in the DMD gene, dystrophin, children, muscle weakness.

Поступила 15.10.2023

УДК 616-018.2-007.17-07/.08

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Шалькевич Л.В.[1], Сташков А.К.[2], Яковлев А.Н.[2], Малькевич Л.А.[3], Хорликова О.А.[4], Белявская В.В.[5], Баро М.[6]

[1] ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
[2] УЗ «МГЦМР детей с психоневрологическими заболеваниями»,
[3] Учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет»,
[4] УЗ «3-я Городская детская клиническая больница»,
[5] УЗ «4-я Городская детская клиническая больница»,
[6] УЗ «2-я Городская детская клиническая больница»,
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. В статье представлен ретроспективный анализ ведения 118 пациентов с клиническими признаками недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) в условиях педиатрических, неврологических и психиатрических отделений третьего уровня оказания помощи. На основании полученных данных предложен алгоритм диагностики НДСТ у детей, состоящий из обязательных методов обследования, которые проводятся всем пациентам с предполагаемым диагнозом, и опциональных, которые назначаются в случае наличия специфических жалоб или отклонений в рутинных лабораторных и инструментальных методах исследования, а также в соответствии с профилем ведущего симптомокомплекса. Выявление у ребенка с предполагаемым НДСТ комбинации остеохондропатического, миатонического синдромов, соматоформных и психогенных расстройств может указывать на другую причину выявленных нарушений. Лечение НДСТ включают в себя патогенетическую и симптоматическую терапию, а по видам воздействия подразделяется на немедикаментозный, медикаментозный и оперативный методы. Немедикаментозная терапия НДСТ является основной. Медикаментозная терапия включается при отсутствии положительной динамики от немедикаментозной терапии. Хирургическое лечение используется только при необходимости коррекции выраженной структурной патологии со стороны ортопедической, сердечно-сосудистой и других систем и органов.

Ключевые слова. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани, дети, диагностика, лечение, профилактика.

Введение. На сегодняшний день не существует единого мнения по оптимальному объему диагностических мероприятий, дифференцированному лечению и профилактическим мероприятиям возможных осложнений при недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ). НДСТ является мультифакториальным заболеванием и приводит к патологии со стороны множества систем органов [1, 2, 3]. Данный фактор существенно усложняет возможности взаимодействия врачей-специалистов разных медицинских специальностей и не позволяет прийти к единому подходу по ведению данной группы пациентов. В данной работе представлены основные проблемные вопросы диагностики, лечения и профилактики осложнений

при диспластических процессах соединительной ткани посредством ретроспективного анализа медицинских карт стационарных пациентов в учреждениях здравоохранения городского уровня оказания помощи г. Минска, а также динамического наблюдения в условиях УЗ «МГЦМР детей с психоневрологическими заболеваниями» и УЗ «3-я ГДКБ».

Цель работы: оценить релевантность диагностики и лечения детей с диспластическими процессами на стационарном этапе оказания медицинской помощи г. Минска, предложить научно обоснованный алгоритм ведения пациентов с НДСТ.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ диагностики, лечения, а также полиморфизма клинических проявлений у детей с диагнозом НДСТ, поступивших для прохождения терапии на стационарном этапе оказания медицинской помощи г. Минска (в условиях УЗ «МГЦМР детей с психоневрологическими заболеваниями» – 68 детей, УЗ «3-я ГДКБ» – 32 ребенка, УЗ «2-я ГДКБ» – 9 детей, УЗ «4-я ГДКБ» – 9 детей). Таким образом, в данных стационарах с 1 января 2018 г. по 31 декабря 2022 г. находилось на лечении 118 пациентов (66 девочек, 52 мальчика) с НДСТ. Детей до 3 лет было 9,3 %, с 4 до 7 лет – 24,6 %, с 7 до 14 лет – 43,2 %, с 14 до 17 лет – 22,9 %.

Основными клинически-определяющими симптомокомплексами у данной когорты пациентов выступали: остеохондропатический синдром (ОС) в 30,5 % случаев, миатонический (МС) в 44,9 %, цефалгический (ЦС) в 1,7 %, соматоформные и психогенные расстройства (СиПР) в 22,05 %, также у одного ребенка имелся туннельный синдром (ТС) – 0,85 %. В исследование не вошли пациенты с цереброваскулярной патологией, в связи с направлением их на стационарное лечение в отделения республиканского уровня [3].

В процессе выполнения работы мы выделяли группы пациентов с сочетанием вышеперечисленных симптомокомплексов для дальнейшего анализа и проведения дифференциальной диагностики. Полученные данные представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Распределение частоты клинических симптомокомплексов среди 118 пациентов, проходивших терапию по поводу НДСТ в г. Минске с 01.01.2018 г. по 31.12.2022 г.

Клинические симптомокомлексы, их сочетание	Частота встречаемости, %
Изолированный симптомокомплекс	39,8
МС+ОС	21,2
ОС+СиПР+ЦС	11,0
ОС+СиПР	9,3
МС+СиПР	6,8
ЦС+СиПР	5,1
МС+ОС+СиПР	5,1
ОС+ЦС	1,7

Также нами проанализирована частота встречаемости соматических патологий среди пациентов с НДСТ. Полученные данные представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Частота встречаемости патологии со стороны систем органов в составе НДСТ у пациентов стационаров г. Минска (по данным УЗ «МГЦМР детей с психоневрологическими заболеваниями», УЗ «2-я ГДКБ», УЗ «3-я ГДКБ», УЗ «4-я ГДКБ») с 01.01.2018 г. по 31.12.2022 г.

Патология со стороны системы органов	Частота встречаемости нозологии, %
Сердечно-сосудистая система	50,8
Бронхолегочная система	1,7
Желудочно-кишечный тракт	18,6
Мочевыделительная система	16,9
Патологии органов зрения	19,4
Патологии челюстно-лицевой области	5,9
Эндокринная система	26,2

В то же время нами проводилось динамическое наблюдение за 34 детьми в период с 12.08.2021 г. по настоящее время: у 3-х детей из группы «МС+ОС+СиПР» был пересмотрен диагноз согласно результатам генетических обследований, что составило 50 % от всей группы. Таким образом, пациенты, у которых наблюдается комбинация данных нарушений, требуют более детальной дифференциальной диагностики в отношении конкретных генетических нозологий. У остальных детей (31) – основные клинические проявления сохранялись в рамках посиндромных категорий, на фоне комплексной терапии отмечалось улучшение в пределах функционального класса.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что частота встречаемости соматической патологии со стороны различных органов и систем у детей с НДСТ существенно не отличалась от данных, представленных в других исследованиях, однако, в данном установлена более высокая частота патологии эндокринной (26,2 %) и билиарной (31,8 % от всей патологии желудочно-кишечного тракта) систем. Таким образом, врачам-специалистам необходимо обращать внимания не только на патологии, характерные для детского возраста, но и на патологии, характерные для более позднего возрастного периода [1, 2, 4, 5, 6].

Для оптимального диагностического маршрута НДСТ представляется необходимым использование следующих методов обследования пациентов:

1. Электрокардиография (ЭКГ): нестабильность синусового ритма; миграция водителя ритма в пределах синусового узла, по отделам предсердий; отклонение электрической оси сердца от возрастной нормы; неполная блокада правой ножки пучка Гиса, редко в сочетании с неполной блокадой передней ветви левой ножки пучка Гиса; феномен укорочения PQ, PR; наличие надгребешкого синдрома; атриовентрикулярная блокада 1–2 ст.; одиночные желудочковые экстрасистолы; признаки поворота сердца вокруг продольной оси; неспецифическое замедление сердечной проводимости; нарушение процессов реполяризации (в частности, синдром ранней реполяризации желудочков); признаки гипертрофии правого желудочка; неспецифические изменения в миокарде.

2. Кардиоинтервалография (КИГ): увеличение активности на сердечный ритм парасимпатического/симпатического отдела вегетативной нервной системы.

3. Электроэнцефалография (ЭЭГ): признаки возрастной дизритмии, в 10,16 % случаев с наличием локальной и пароксизмальной активности.

4. Ультразвуковое исследование (УЗИ):

– УЗИ щитовидной железы (ЩЖ): коллоидные кисты ЩЖ; изменение объёма ЩЖ по сравнению с возрастной нормой.

– УЗИ сердца: наличие врожденных пороков сердца (открытый артериальный проток, дефект межпредсердной перегородки, дефект межжелудочковой перегородки); наличие стенозов, регургитации 1–2 ст. на митральном, трикуспидальном, легочном и аортальном клапанах; наличие сети Хиари, аномально расположенные хорды левого желудочка, дополнительная хорда левого желудочка, функционирующее овальное окно.

– УЗИ органов брюшной полости (ОБП): врожденные особенности строения желчного пузыря, изменение линейных размеров органов по сравнению с возрастной нормой; избыточная подвижность почек, наличие нефроптоза; расширение чашечно-лоханочной системы (ЧЛС), удвоение ЧЛС; наличие кист почек.

– УЗИ органов малого таза (ОМТ): изменение линейных размеров матки, яичников и фолликулов по сравнению с возрастной нормой.

– УЗИ тимуса: изменение линейных размеров органа по сравнению с возрастной нормой.

– УЗИ суставов: наличие жидкости в полости суставов, кист Беккера.

– УЗИ брахиоцефальных сосудов: изменение диаметра сосудов, их уровня вхождения в костные каналы; изменение характера и скорости кровотока; наличие нарушений мозговой гемодинамики.

5. Фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС): наличие признаков недостаточности кардии, гастропатии.

6. Холтеровское мониторирование: наличие нарушений проводимости, миграции водителя ритма; дисбаланса симпатовагусной регуляции.

7. Профиль артериального давления (АД) / суточное мониторирование артериального давления (СМАД): наличие признаков артериальной гипертензии / гипотензии с оценкой суточных колебаний.

8. Электронейромиография (ЭНМГ): изменение амплитуды моторного ответа и биоэлектрической активности; наличие насыщенной интерференционной миограммы; заинтересованности надсегментарных структур; наличие спонтанной активности.

9. Магнитно-резонансная томография (компьютерная томография) головного и спинного мозга (МРТ/КТ ГМ и СМ): исключение врожденных пороков развития (ВПР), кист, демиелинизирующего, неопластического, инфекционно-воспалительного процессов в центральной нервной системе (ЦНС); обнаружение резидуальных изменений, изменений размеров ликворной системы; патологической извитости сосудов; проявлений дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника.

10. Биохимическое исследование крови (БИК) – наличие отклонений в показателях аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), креатинфосфокиназы (КФК), в том числе с фракцией КФК-МВ.

11. Денситометрия – наличие снижения показателей костной массы и минеральной плотности костной ткани в сравнении нормой.

Таким образом, исходя из полученных данных, у пациентов с НДСТ диагностический пул можно разделить на следующие категории: обязательный и опциональный, который проводится при наличии специфических клинических проявлений [2, 3, 7].

– Обязательные: профиль АД, ЭКГ, КИГ, УЗИ ОБП, УЗИ сердца, УЗИ ЩЖ (для географических эндемичных зон), нейровизуализация (для исключения структурных патологических изменений в ЦНС).

– Опциональные: ЭЭГ (при наличии пароксизмальных состояний, судорожного синдрома в анамнезе), УЗИ суставов (при наличии воспалительных изменений, подозрении на ВПР), УЗИ БЦА (для оценки степени возможных сосудистых нарушений), Холтеровское мониторирование (при наличии изменений на ЭКГ), СМАД (при наличии изменений в профиле АД), ЭНМГ и БИК (при наличии изменений мышечного тонуса), УЗИ ОМТ, УЗИ тимуса, ФЭГДС, денситометрия.

Проведенный ретроспективный анализ терапии, которая назначалась пациентам детского возраста с НДСТ в вышеуказанных стационарах г. Минска, не имел единого подхода и сильно варьировал в направлениях лечебного воздействия: от симптоматического лечения до полипрагмазии без какой-либо дифференциации по возможным целевым точкам воздействия. Это может быть обусловлено особенностями клинических проявлений патогенетических процессов, требующих мультидисциплинарного взаимодействия специалистов в области педиатрии, неврологии, хирургии, кардиоревматологии, пульмонологии, гастроэнтерологии, нефрологии, офтальмологии, эндокринологии, медицинской генетики [2].

В связи с вышеизложенным, на основании этих данных и данных анализа мировой литературы, считаем обоснованным использовать все возможные варианты лечения НДСТ, имеющие следующие терапевтические направления: этиотропное, патогенетическое, в некоторых случаях – симптоматическая терапия. Немаловажное значение имеет профилактическое воздействие, которое позволяет предупредить возможные осложнения, устранить факторы риска, выработать приверженность к лечению. В данной работе нами будут рассмотрены немедикаментозный, медикаментозный и оперативный виды лечения [1, 6, 8, 9, 10, 11].

Немедикаментозная терапия. Этот вид лечения является предпочтительным у пациентов с НДСТ. Это обусловлено тем, что в основе патогенеза данной патологии лежит нарушение синтеза компонентов межклеточного матрикса – структурных белков коллагена и эластина, а также нарушение состава основного (аморфного) вещества, под действием которого происходит нормальное развитие соединительной ткани (СТ) в целом. В связи с тем, что при НДСТ имеется нарушение метаболических процессов в СТ, на первый план выходит нарушение фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств, которое приводит к ещё большим сдвигам в микро- и макроэлементозном, гормональном, а также ферментативном статусе пациентов [1, 2].

Преимуществом немедикаментозной терапии является универсальность действия, отсутствие побочных эффектов и аллергизации организма и длительный эффект последействия.

Предлагаем универсальный пул немедикаментозных техник, которые позволяют скорректировать возможные клинические проявления со стороны систем и органов, вовлеченных в НДСТ. К данным манипуляциям относятся:

1. Соблюдение режима дня и отдыха, коррекция образа жизни (ограничение пользования компьютером, телевизором и гаджетами до 2 часов в сутки) с целью нормализации функционирования организма, улучшения работы систем внутренних органов, а также улучшения общего психоэмоционального статуса. Сбалансированное питание, обильное питьё. Также необходимо избегать переутомления, стрессовых ситуаций, избыточной инсоляции, резкой смены климатических условий [1, 6].

2. Диетотерапия с включением в рацион пищи, обогащенной белками, микро- и макроэлементами, витаминами, ненасыщенными жирными кислотами: гречка, йогурты, бобовые, яйца, свежая зелень, кефир, творог, сыр, рыба, орехи (в ряде случаев может быть желательно определение уровня содержания вышеперечисленных биокомпонентов в моче, крови и/или в волосах для более точной и индивидуальной коррекции метаболизма) [1, 2, 6]. При наличии патологии билиарной системы – диета №5 с целью снижения уровня риска развития желчнокаменной болезни. При составлении релевантной диетотерапии необходимо учитывать индивидуальную непереносимость продуктов на основании аллергологического анамнеза.

3. Лечебная физкультура (ЛФК) – 3–4 раза в неделю по 15–30 минут умеренные по интенсивности физические нагрузки, направленные на укрепление мышц спины, живота, конечностей, улучшение импульсации от задействованных групп мышц, стимуляцию трофических процессов, активизацию крово- и лимфообращения, а также формирование компенсаций или оптимизации локомоторной функции. При отсутствии гипермобильного синдрома к классическим занятиям ЛФК необходимо добавлять стретчинг с целью коррекции вегетативного гомеостаза, активации саногенетических механизмов организма, улучшения функционирования СТ в целом. Детям, которые не относятся к категориям часто и/или длительно болеющим, предписывают занятия в бассейне (гидрокинезиотерапия, лечебное плавание) [1, 8].

4. Лечебный общеукрепляющий массаж курсом 15–20 сеансов способствует снижению спазма мускулатуры, вовлеченной в патологический процесс, улучшению кровоснабжения, передачи нервных импульсов, трофики мышц туловища и суставов, купированию болевого синдрома. Массаж может быть дополнен элементами мягкой мануальной терапии [8, 9].

5. Физиотерапевтическое лечение применяется с целью улучшения нейроэндокринной регуляции трофических функций, сосудистого тонуса и гемодинамики, нормализации иммунологической реактивности организма, а также оказания обезболивающего, фибринолитического действия в очагах уплотнения кожи, повышения тонуса и работоспособности мышц [1, 9, 10].

Из методов физиотерапии предпочтение отдается общему ультрафиолетовому облучению (УФО) 15–20 сеансов, аэроионотерапии 10–12 процедур, ультразвуковой терапии 8–12 процедур, низкочастотной импульсной терапии (СКЭНАР-терапия), синусоидальным модулированным токам (СМТ), электросну или трансцеребральной микрополяризации курсами по 10 процедур, электрофорезу лекарственных веществ на воротниковую зону (5 % раствора кальция хлорида, 4 % раствора магния сульфата, 2 % раствора меди сульфата или 2 % раствора цинка сульфата).

Седативным, антиспастическим, обезболивающим и общеукрепляющим действием обладают методы бальнеотерапии и теплолечения. В комплекс лечения эффективно включать сухие углекислые, сероводородные, хвойные, хлоридно-натриевые ванны, парафино-озокеритовые аппликации, сапропелевые грязи и грязеразводные сапропелевые ванны.

6. Применение методов рефлексотерапии имеет патогенетическую обоснованность: точки акупунктуры характеризуются обилием рыхлой СТ и, соответственно, представляют собой участки с обилием кожно-нервных волокон периферической нейроэндокриноиммунной системы [9, 10].

7. Ортопедические коррекции с целью снижения нагрузки на позвоночник и суставы посредством использования ортезов, специальных корсетов, ортопедической обуви, супинаторов, бандажей [1, 6].

8. Психотерапия при НДСТ предназначена для коррекции лабильности нервных процессов, невротического поведения и дальнейшей выработки системы аутогенной тренировки. Также свою эффективность показывают такие методики как сказко-, музыко-, арт-терапия, песочная и игровая терапия [12].

9. Санаторно-курортное лечение в профильных учреждениях, согласно выявленным клиническим симптомокомплексам [1].

При отсутствии клинически-значимой положительной динамики от немедикаментозной терапии нами рекомендовано использовать комбинацию с фармакотерапией для потенцирования лечебных эффектов.

Медикаментозная терапия. По нашему мнению, медикаментозная терапия является опциональным методом лечения НДСТ и должна назначаться пациентам строго индивидуально, при возможности с учётом выполненного ранее лабораторного исследования, посредством решения врачебного консилиума. В нашей работе мы выделяем патогенетическую и симптоматическую терапию НДСТ. Следует отметить, что этиотропная терапия не обсуждается в связи с тем, что на сегодняшний день нет достоверных данных о наличии причинно-следственных связей в возникновении клинических проявлений дисплазии соединительной ткани.

Патогенетическая терапия носит заместительный характер и направлена на решение ряда задач:

– Коррекция нарушений синтеза и катаболизма гликозаминогликанов.

– Стимуляция и коррекция коллагенообразования.

– Улучшение биоэнергетического состояния организма, поддержание уровня свободных аминокислот крови.

– Стабилизация минерального, макро- и микроэлементозного обменов.

Достижение вышеперечисленных целей осуществляется использованием следующих групп лекарственных препаратов:

1. Хондропротекторы (хондроитин сульфат, комбинация хондроитин сульфата и глюкозамин гидрохлорида) являются неотъемлемыми компонентами основного вещества соединительной ткани [1, 11].

Хондроитин сульфат – основной компонент протеогликанов, составляющих вместе с коллагеновыми волокнами хрящевой матрикс. Хондроитин сульфат ингибирует металлопротеиназы (лейкоцитарная эластаза), снижает активность гиалуронидазы, частично блокирует выброс свободных кислородных радикалов.

Глюкозамин гидрохлорид является эндогенным компонентом и предпочтительным субстратом для синтеза гликозаминогликанов и протеогликанов суставного хряща и синовиальной жидкости. Глюкозамин ингибирует активность медиаторов воспаления, увеличивает проницаемость суставной капсулы, восстанавливает ферментативные процессы в клетках синовиальной мембраны и суставного хряща, стимулирует выработку коллагена, тормозит развитие дегенеративных процессов в суставах.

2. Гидролизированный коллаген необходим в качестве «строительного материала» для всех типов коллагена, которые имеются в дефиците у каждого конкретного пациента. Данные препараты стимулируют синтез коллагена,

используются в комплексной терапии заболеваний опорно-двигательной системы, при этом отличаются выраженной гипоаллергенностью, биосовместимостью [1].

3. Антигипоксанты и метаболические средства (коэнзим Q10, цитохром С, янтарная и лимонная кислоты, глицин, карнитин, лецитин, L-лизин, L-пролин) являются регуляторами тканевого обмена, общего метаболизма, стимулируют оксислительно-восстановительные реакции, процессы клеточного дыхания и синтез АТФ, участвуют в формировании и синтезе коллагена [1, 2].

4. Препараты, содержащие минералы, макро- и микроэлементы. Акцент при выборе данной терапии ставится на составляющие, которые находятся в недостатке или близки к нижней границе нормы, определяемые методами лабораторной диагностики. Данная терапия проводится длительными курсами и оказывает клинически значимое противовоспалительное, иммуномодулирующее, противоотечное, анальгезирующее действие, фибринолитический и тромболитический эффекты, а также улучшают реологические свойства крови, что способствует адекватному кровоснабжению, функционированию всех систем органов и тканей организма. Немаловажным аспектом является элементо-опосредованная стимуляция метаболизма коллагена и эластина [8, 11].

Симптоматическая терапия клинических явлений НДСТ преследует следующие цели:

1. Коррекция астено-невротического синдрома [1, 2, 6, 12, 13]:

– Использование общетонизирующих препаратов и адаптогенов, повышающих неспецифическую резистентность организма, тем самым устраняя переутомление, раздражительность; восстанавливают и повышает физическую и умственную работоспособность, защищает от неблагоприятных факторов внешней среды и нормализируют процессы нервной регуляции.

– Ноотропные препараты – улучшают функциональное состояние мозга за счет нормализации метаболизма тканей и влияния на мозговое кровообращение (увеличивают объемную и линейную скорость мозгового кровотока, уменьшают тонус сосудов мозга, улучшают микроциркуляцию, оказывают антиагрегантное действие). Активируют метаболизм нейронов центральной и периферической нервной системы, репаративные процессы, способствуют улучшению функций коры головного мозга и общего тонуса нервной системы, также повышение устойчивости мозга к гипоксии и воздействию токсичных веществ.

– При отсутствии положительного эффекта, яркой выраженности невроза, неврозоподобных и психотических состояний требуется консультация врача-психиатра, психотерапевта с решением вопроса о назначении седативных препаратов, транквилизаторов, антидепрессантов (предпочтение отдается селективным ингибиторам обратного захвата серотонина и ингибиторам моноаминоксидазы).

2. Достижение баланса в автономной нервной системы достигается посредством приёма вегетостабилизаторов, которые также используются для коррекции астено-невротического синдрома. При превалировании тонуса симпатической нервной системы, сопровождающегося артериальной гипертензией, тахикардией назначаются антиангиальные, гипотензивные препараты. При превалировании влияния парасимпатической нервной системы, сопровождающегося артериальной гипотензией, головокружением, назначаются лекарственные средства, способствующие нормализации АД. В частных случаях врачи-специалисты в области кардиологии используют кардио-, венотоники в соответствии с вовлечением данных сосудистых

структур, при необходимости используют препараты, улучшающие локальное кровообращение [1, 12].

3. Купирование болевого синдрома (например, наличие цефалгического или суставного синдрома) – посредством приёма нестероидных противовоспалительных препаратов в качестве системной или местной терапии. В некоторых случаях используются диуретические препараты, которые также способствует прекращению болевого синдрома посредством уменьшения отёков. При выраженном болевом синдроме прибегают к инвазивному методу лечения – внутрисуставным инъекциям гиалуроновой кислоты и иных хондропротекторов, глюкокортикостероидов пролонгированного действия под ультразвуковым контролем [1, 9, 10, 11, 12].

4. При явлениях остеопороза, выявляемых по результатам остеоденситометрии – рассматривается вопрос о назначении препаратов, регулирующих обмен в костной ткани и/или ингибиторов костной резорбции. Эта группа препаратов стимулирует остеобласты и ингибирует остеокласты (посредством входящих в состав локальных регуляторов ремоделирования костной ткани, которые, в свою очередь, активизируют процесс костеобразования и угнетают резорбцию костной ткани). Также данные медикаменты стимулируют процессы восстановления в интерстициальной ткани и ткани суставного хряща, участвуют в угнетении активности гиалуронидазы и нормализации биосинтеза гиалуроновой кислоты, что приводит к меньшей потере костной ткани в целом [1, 7].

5. Иммуномодуляторы при наличии клинических проявлений НДСТ применяются у часто- и длительноболеющих пациентов. Данный пул препаратов используются для положительного воздействия на ход воспалительного процесса и улучшения показателей иммунологической реактивности организма, ограничение патологических проявлений аутоиммунных и иммунокомплексных процессов. Иммуномодуляторы стимулируют и регулируют функциональную активность моноцитов-макрофагов, естественных киллеров, стимулируют противоопухолевый иммунитет, цитотоксические Т-лимфоциты, фагоцитарную активность клеток; снижают количество циркулирующих иммунных комплексов и способствуют выведению мембранных депозитов иммунных комплексов из тканей. Эти препараты уменьшают инфильтрацию интерстиция плазматическими клетками, повышают элиминацию белкового детрита и депозитов фибрина в зоне воспаления, ускоряют лизис токсических продуктов обмена веществ и некротизированных тканей. При использовании в комплексном лечении – опосредованно нормализует проницаемость стенок сосудов, улучшают микроциркуляцию и реологические свойства крови, а также снабжение тканей кислородом и питательными веществами, корректируют липидный обмен [1, 2].

При наличии клинических симптомокомплексов, при которых состояние пациента оценивается как тяжелое/крайне тяжелое – предпочтение отдаётся стандартным протоколам лечения (например, при цереброваскулярной патологии) и ведением врачами-специалистами согласно профилю в условиях специализированного стационара. Только при стабилизации состояния – плановое лечение по поводу НДСТ, так как в данных случаях дисплазия выступает в роли отягощающего (сопутствующего) фактора и выходит на второй план [2].

Оперативное лечение. В некоторых случаях используется хирургическое лечение: коррекция сколиоза III–IV ст. и воронкообразной грудной клетки, выраженного гипермобильного синдрома вследствие аномалий развития суставов любых локализаций (при выявлении костных деформаций); коррекция клинических

проявлений со стороны ведущей системы органов (например, врожденный порок сердца с клинически-значимыми перегрузкой или обеднением одного из кругов кровообращения; туннельные синдромы), наличие грубых косметических дефектов [1, 3, 6].

Решение об оперативном лечении принимается врачебным консилиумом, в который входят специалисты как хирургического, так и терапевтического профилей.

Заключение

1. Диагностика НДСТ у детей представляет собой сложную задачу ввиду полиорганности поражения и полиморфности клинических проявлений. Оптимальным является комплексный подход с участием мультидисциплинарной бригады и использования двухэтапного диагностического маршрута, включающего обязательные методы обследования, которые проводятся всем пациентам с предполагаемым диагнозом, и опциональных, которые назначаются только в случае наличия специфических жалоб или отклонений в рутинных лабораторных и инструментальных методах исследования, и в соответствии с профилем ведущего симптомокомплекса. В ряде случаев установить диагноз НДСТ позволяет динамическое наблюдение.

2. Наличие у ребенка с предполагаемым диагнозом НДСТ комбинации остеохондропатического, миатонического синдрома и соматоформных и психогенных расстройств, особенно в случае отсутствия эффекта от комбинированной терапии, направленной на патогенетическую и симптоматическую коррекцию клинических проявлений, является основанием пересмотра диагноза и поиска других причин данного патологического состояния.

3. Направления лечения НДСТ включают в себя патогенетическую и симптоматическую терапию, с включением профилактических мероприятий, направленных на предупреждение возможных осложнений. По видам воздействия лечебные мероприятия делятся на немедикаментозный, медикаментозный и оперативный виды воздействия. Немедикаментозная терапия НДСТ является предпочтительной. Она включает в себя соблюдение режима дня и отдыха, коррекция образа жизни, диетотерапию, ЛФК, массаж, физиотерапевтическое лечение, рефлексотерапию, ортопедическую коррекцию, психотерапию и санаторно-курортное лечение в профильных учреждениях, согласно выявленных клинических симптомокомплексов. Медикаментозная терапия включается при отсутствии клинически значимой положительной динамики от немедикаментозной терапии. Используются препараты патогенетическоой направленности: хондропротекторы, антигипоксанты и метаболические средства, а также препараты симптоматического воздействия. При этом следует избегать полипрагмазии. Хирургическое лечение используется только при необходимости коррекции выраженной структурной патологии со стороны ортопедической, сердечно-сосудистой и других систем и органов.

Литература

1. Кадурина, Т.И. Дисплазия соединительной ткани: руководство для врачей / Т.И. Кадурина, В.Н. Горбунова. – Санкт-Петербург: ЭЛБИ-СПб, 2009. – 704с.: ил.

2. Шалькевич, Л.В. Недиференцированная 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: сб. науч. тр. / Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»; ред. колл.: Е.А. Улезко [и др.]. – Минск, 2021. – Вып. 14. – С. 531–540.

3. Шалькевич, Л.В. Неврологические синдромы, ассоциированные с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Л.В. Шалькевич, А.К. Сташков // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. науч. тр. / Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»; ред. колл.: С.А. Васильев [и др.]. – Минск, 2022. – Вып. 15. – С. 480–489.

4. Иванова, Л.А. Синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани и эндокринная патология / Л.А. Иванова, И.В. Король, Н.В. Выткалова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2008. – № 5. – С. 63–68.

5. Осипенко, М.Ф. Синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани и функциональные заболевания билиарного тракта / М.Ф. Осипенко, М.И. Скалинская, С.И. Холин // Сибирское медицинское обозрение. – 2011. – Т. 70, № 4. – С. 29–32.

6. 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.

7. 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.

8. Бен Салха, М. Клиническая диагностика недифференцированной дисплазии соединительной ткани / М. Бен Салха, Н.Б. Репина // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2016. – Т. 24, № 4. – С. 164–172.

9. 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.

10. 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.

11. 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.

12. 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.

13. Шалькевич, Л.В. Астения в педиатрической практике: взгляд невролога / Л.В. Шалькевич, А.В. Малаш // Медицинские новости. – 2016. – №9. – С. 5–9.

MODERN APPROACHES TO THE DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF UNDIFFIRENTIATED CONNECTIVE TISSUE DISEASE

Shalkevich L.V.[1], Stashkov A.K. [2], Yakovlev A.N.[2], Malkevich L.A.[3], Khorlikava A.A.[4], Bialiauskaya V.V.[5], Baro M. [6]

[1] Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education,
[2] ME «MCCMR of children with psychoneurological diseases»,
[3] Belarusian State Medical University,
[4] ME «3rd City Children's Clinical Hospital»,
[5] ME «4th City Children's Clinical Hospital»,
[6] ME «2nd City Children's Clinical Hospital»,
Minsk, Republic of Belarus

The article presents a retrospective analysis of the management of 118 patients with clinical signs of undifferentiated connective tissue disease (UCTD) in conditions of pediatric, neurological and psychiatric departments during the third stage of the treatment. According to the obtained results, there is an algorithm of diagnostics UCTD for children. This algorithm contains of obligatored examination methods, that are carried out for all patients with

supposed diagnosis, and optional methods, that are defined in case of presense of specifical complaints or deviations in routine laboratory and instrumental methods of examinations and, also, according to profile of leading symptom complex. Existence of the combination of osteochondropathic, myatonic syndromes and somatoform and psychogenic disorders about a child with supposed UCTD can indicate another reason of identified lesions. Treatment of UCTD includes pathogenic and symptomatic therapy and according to influence types, there are non-drug, drug and operative influence methods. The main therapy for UCTD is non-drug therapy. Drug therapy adds in case of insufficient results of non-drug therapy. Surgical treatment is used only in case of necessity of structural pathology correction for orthopedic, cardiovascular and other systems.

Keywords: undifferentiated connective tissue disease, children, diagnostics, treatment, prevention.

Поступила 15.09.2023

УДК 616.831-002-097-07/.08

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С АУТОИММУННЫМИ ЭНЦЕФАЛИТАМИ

Шалькевич Л.В. [1], Сташков А.К. [2]

[1] Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
[2] УЗ «МГЦМР детей с психоневрологическими заболеваниями»,
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Аутоиммунные энцефалиты (АЭ) – группа иммунно-опосредованных заболеваний, в основе которых лежит аутоконфликт к клеткам центральной нервной системы, обусловленный паранеопластическим, постинфекционным, ятрогенным или идиопатическим процессами. Частота встречаемости АЭ составляет от 0,7 до 12,6 случаев на 100 000 населения. Клинические проявления представляют собой совокупность общесоматического, неврологического и психиатрического симптомокомплексов. Диагностика АЭ основывается на определенной комбинации клинических симптомов в сочетании, в большинстве случаев, с неспецифическими изменениями в лабораторных и инструментальных обследованиях. Лечение при АЭ включает в себя первую линию терапии (глюкокортикостероиды, внутривенный иммуноглобулин и плазмаферез – используется до 2–3 месяцев от дебюта), вторую линию терапии (ритуксимаб, циклофосфамид и микофенолата мофетил – используется на 8–9 месяцах от дебюта) и применение альтернативных схем при резистентном течении АЭ.

Ключевые слова: Аутоиммунный энцефалит, паранеопластический синдром, диагностика, лечение.

Введение. На сегодняшний день вопрос аутоиммунных патологий как никогда актуален. В связи с научно-техническим прогрессом многие патологические процессы,

в основе которых лежит аутоагрессия организма, поддаются терапии, однако, до сих пор остаются те нозологии, к которым не удалось разработать единых лечебно-диагностических подходов. Одними из таких нозологий являются аутоиммунные энцефалиты.

Цель работы: изучить особенности клинических и лабораторных проявлений аутоиммунных энцефалитов, определить оптимальные подходы к ведению пациентов с данной патологией на современном этапе.

Материалы и методы. Аутоиммунные энцефалиты (АЭ) – группа иммунно-опосредованных заболеваний, в основе которых лежит аутоконфликт, связанный с антителами (АТ) к внутриклеточным агентам, синаптическим рецепторам, ионным каналам и поверхностным белкам структур центральной нервной системы (ЦНС). Данный пул заболеваний проявляется общесоматической и нейропсихиатрической симптоматикой с вариативным прогнозом для жизни, последующей реабилитации [1, 2, 3, 4, 5].

Аутоиммунные энцефалиты в клинической практике встречаются крайне редко. Вместе с тем на сегодняшний день нет достоверных методов верификации диагноза, что приводит к отсутствию истинных статистических данных по распространению нозологии. Однако, опираясь на труды отечественных и зарубежных коллег, можно предполагать, что частота встречаемости АЭ в различных регионах земного шара варьируется и составляет интервал от 0,000007 % до 0,000126 % (от 0,7 до 12,6 случаев на 100 000 населения) [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7]. При этом ни в одной из научных работ статистические данные не разделяются по этиопатогенетическим, половым, возрастным и эпигенетическим параметрам.

Происхождение, условия и причины развития аутоиммунных энцефалитов доподлинно неизвестны. Однако в нынешних реалиях немаловажную роль отводят триггерным механизмам, которые запускают каскад патологических иммунных реакций в организме: инфекционный и неопластический процесс, воздействие стресса, введение чужеродных биологических агентов (лечебные сыворотки и вакцины), а также влияние неблагоприятных эпигенетических факторов [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7].

Нашими коллегами разработана классификация АЭ, которая базируется на их этиологии и анатомо-лабораторных детерминантах (таблица 1) [8].

Таблица 1 – Классификация аутоиммунных энцефалитов по происхождению и анатомо-лабораторным показателям

Анатомическая классификация	Серологическая классификация	Этиологическая классификация
1. Лимбический 2. Кортикальный или субкортикальный 3. Стриарный 4. Диэнцефальный 5. Стволовой 6. Церебеллит 7. Энцефаломиелит 8. Менингоэнцефалит 9. Комбинированный	1.«Истинные» паранеопластические антитела 2. Антитела, в равной мере характерные как для паранеопластического, так и идиопатического АЭ 3. Антитела, которые редко выявляются при паранеопластических АЭ, а чаще наблюдаются при идиопатических АЭ 4. Серонегативные	1. Идиопатический 2. Паранеопластический 3. Постинфекционный 4. Ятрогенный

Исходя из этиологической классификации нами будут рассмотрены две наиболее клинически-значимые группы: АЭ, связанные с наличием паранеопластического синдрома, (таблица 2) и идиопатические АЭ (при отсутствии верификации неопластического, постинфекционного и ятрогенного процессов) [8, 9, 10, 11, 12, 13, 14].

Таблица 2 – Классификация паранеопластического синдрома в неврологии с частотой встречаемости возможных нозологических форм

Отдел нервной системы	Нозологические формы	Частота встречаемости, количество случаев на 10000 населения
Большие полушария головного мозга	Энцефаломиелит	До 30
	Лимбический энцефалит	
	Демиелинизирующие энцефалопатии	
	Хорея	
	Паркинсонизм	
Ствол мозга и мозжечок	Стволовой энцефалит	От 0,001 до 100
	Мозжечковая дегенерация	
	Опсоклонус-миоклонус	
Краниальные нервы	Карцинома-ассоциированная ретинопатия	До 100
	Меланома-ассоциированная ретинопатия	
	Оптическая невропатия	
	Двусторонняя диффузная увеальная меланоцитарная пролиферация	
Спинной мозг	Некротизирующая миелопатия	От 0,0002 до 70
	Воспалительный миелит	
	Болезнь моторного нейрона	
	Подострая моторная невропатия	
	Синдром ригидного человека	
Спинальные ганглии и периферические нервы	Сенсорная невропатия	От 1,63 до 500
	Автономная невропатия	
	Хроническая гастроинтестинальная псевдообструкция	
	Острая сенсомоторная невропатия	
	Полирадикулопатия (Гийена–Барре)	
	Плечевая плексопатия	
	Хроническая сенсомоторная невропатия	
	Полиневропатия, органомегалия, эндокринопатия, моноклональная протеинопатия, кожный синдром (POEMS)	
	Васкулитогенная невропатия	
	Нейромиотония	
Нервно-мышечные синапсы и мышцы	Миастенический синдром Ламберта–Итона (LEMS)	От 0,18 до 1000
	Миастения гравис	
	Дерматомиозит	
	Полимиозит	
	Миозит с включениями	
	Некротизирующая миопатия	
	Миотония	

АЭ начинается как иммунный ответ, вызванный инфекцией, новообразованием, неизвестным генетическим или эпигенетическим факторами, что в конечном итоге приводит к аутоиммунному процессу, нацеленному на ЦНС [1, 3, 5, 8].

Развитие клеточно-опосредованной / антитело-опосредованной или комбинированной иммунной реакции организма на антигены собственных тканей, лежащей в основе аутоиммунных заболеваний, может быть связано с изменениями в системе распознавания антигенов, гиперактивностью лимфоцитов, нарушением регулирующих механизмов, ограничивающих развитие иммунного ответа. В основе лежит потеря толерантности к собственным антигенам и нарушение регуляции Т- и В-клеток: активация цитотоксического Т-клеточного механизма; продуцирование аутоантител плазматическими клетками, а также активация аутореактивных В-клеток, их последующая пролиферация и дифференцировка в аутоантиген-реактивные В-клетки памяти. Патогенная роль аутоантител включает перекрестное связывание с последующей интернализацией рецепторов по принципу комплементарности и прямое разрушение эпитопа [1, 3, 5, 14].

Чаще всего развитие АЭ связано с паранеопластическим процессом. На сегодняшний день известно более 30 паранеопластических антигенов (АГ), которые имеют отношение к антителообразующей функции у онкологических пациентов и ассоциированы с поражением нервной системы [5, 6, 7, 9]:

1) А-субъединица белка никотинового ацетилхолинового рецептора;

2) неспецифические РНК-связывающие белки, включающие группу NOVA-антигенов (содержащих КН-мотив и группу Hu-белков);

3) ДНК-связывающий белок, специфичный для клеток Пуркинье и принимающий участие в регуляции генной экспрессии;

4) рековерин как фоторецепторный белок, способный прочно связываться с иммобилизованным родопсином (рековерин может также синтезироваться непосредственно мелкоклеточным раком легкого и выступать как паранеопластический антиген, служа исходной позицией дегенерации сетчатки или ретинопатии);

5) паранеопластические антигены, включая синаптогамин, амфифизин, альфа-субъединицу кальциевых каналов пресинаптической мембраны, потенциалзависимые калиевые каналы и некоторые белки, локализованные в нейронах или на их поверхности.

В конечном итоге паранеопластический синдром приводит к разнообразным иммунобиологическим сдвигам: результат иммунного ответа на опухолевые АГ, приводящий к опосредованной АТ-атаке на ранее иммуннопривилегированные нейрональные структуры. Клинические проявления АЭ в значительной степени связаны с локализацией структур нервной клетки, которые выступают в качестве антигенов и вовлекаются в патологический процесс (чаще всего антигены-мишени располагаются в лимбической системе). Наиболее часто антигенные структуры локализуются внутри нейронов (в цитоплазме или ядре) или на поверхности мембран, синапсах [1, 3, 4, 5, 6].

К первой группе антигенов вырабатываются мембранные/синаптические АТ, ко второй – нейрональные АТ. Морфологически отмечается гибель нейронов преимущественно по механизму некроза, дегенеративные изменения в аксонах, реактивный глиоз и признаки активации микроглии (при хронизации процесса превалируют апоптотические изменения в нейронах) [5, 8].

Антитела к мембранным и синаптическим антигенам оказывают непосредственное повреждающее действие на нервную клетку через нарушение функции рецепторов и ионных каналов мембран. При данном варианте нейрональное повреждение может быть отчасти обратимо посредством успешной терапии [5, 6, 8, 9].

В свою очередь, все нейрональные АТ можно подразделить на три подгруппы (таблица 1). Первая подгруппа получила название «истинные» паранеопластические антитела – это антитела к внутриклеточным белкам, которые в настоящий момент определяются только при паранеопластических неврологических синдромах. Выявление любого из этих АТ в абсолютном большинстве случаев отражает наличие паранеопластического процесса даже при отсутствии обнаружения опухоли в данный момент и требует обязательного длительного онкопоиска (не менее 5 лет). Вторую группу составляют АТ, которые могут определяться как при аутоиммунных энцефалитах на фоне онкологического процесса, так и при идиопатических АЭ. Антигенами для них служат внеклеточные мембранные белки. И наконец, третью группу составляют АТ, которые редко выявляются при паранеопластических неврологических синдромах, а чаще наблюдаются при идиопатических АЭ – они бывают как к мембранным, так и внутриклеточным структурам [5, 8].

В целом при выявлении любых АТ к вне- и внутриклеточным структурам нейрона необходимо проводить длительный и тщательный онкопоиск, так как нередко неврологические синдромы развиваются на самых ранних стадиях опухоли и могут на месяцы, а иногда и годы опережать появление другой клинической симптоматики, связанной с онкологическим процессом [1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 14].

Клинические проявления представляют собой совокупность общесоматического и нейропсихиатрического симптомокомплексов, которые варьируются в зависимости от вида АЭ [1, 2, 3, 5, 6, 15, 16].

Соматический симптомокомплекс в большинстве случаев представлен общеинтоксикационным (гипо- или гипертермия), гастроинтестинальным и астеническим синдромами с явлениями вегетососудистой дизрегуляции (бради- или тахикардия, аритмия, лабильность артериального давления, центральная гиповентиляция, стридор, ночное апноэ) [1, 3, 6, 17].

Неврологический симптомокомплекс зависит от фокуса патологического процесса в головном мозге и складывается из общемозговой и очаговой симптоматики: головные боли с различной локализацией, интенсивностью болевого синдрома; головокружение, атаксия, миоклонус, опсоклонус, дискинетические расстройства в виде тремора, хореи, дистонии, паркинсонизма; нарушение мышечного тонуса и сенсорики, в том числе синдром мышечной скованности, нейромиотония, миастенический синдром; мозжечковый синдром; судорожные припадки вплоть до статусного течения; спутанность сознания вплоть до коматозного состояния; нейропатические боли; поражения черепно-мозговых нервов в виде дисфагии, дизартрии, нистагма, нейросенсорной тугоухости, потери чувствительности по ходу иннервации тройничного нерва, невропатии зрительного нерва, расстройств обоняния и вкуса, бульбарного синдрома [1, 2, 3, 5, 6, 15].

В некоторых случаях к поражению головного мозга присоединяется патология спинного мозга, спинальных ганглиев и периферических нервов, нервно-мышечных синапсов и мышц [6].

Психиатрический симптомокомплекс включает в себя амнезию; конфабуляции; когнитивную дисфункцию вплоть до регресса психического развития и возникновения

личностно-поведенческих изменений (психоз; галлюцинаторно-бредовые расстройства; депрессивно-маниакальный синдром; обсессивно-компульсивный синдром; нарушение памяти, наличие явлений ажитации, тревожности и раздражительности: панические атаки, гиперэкплексия; характерны стереотипии, кататония, ступор, нарушение сна в виде инсомнии, парасомний, повышенной дневной сонливости, бессоницы, гиперсомноленции и нарколепсии) [1, 3, 6, 8, 15, 16].

Диагностика АЭ основана на совокупности результатов клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования, а также отклика на проводимую терапию.

Лабораторная диагностика основана на выявлении АТ к возможным вариантам АЭ, в зависимости от клинической характеристики: anti-NMDAR, anti-VGKC, anti-AMPAR, anti-GAD65, anti-GABAαR, anti-GABAβR, anti-DPPX, anti-GlyR, anti-mGluR1, anti-mGluR3, anti-mGluR5, anti-Amphiphysin, anti-Hu, anti-Yo, ANNA1, ANNA2, ANNA3, anti-Mai, anti-Zic4, anti-AChR, anti-CV2, anti-VGCC, anti-DNER, anti-GFAP, anti-Ma1, anti-Ma2, anti-Recoverin, anti-Neurexin-3α, anti-Tr, anti-GQ1b, anti-IgLON5, anti-MOG, anti-Purkinje, anti-DR2, anti-KLHL11, anti-AK5 [1, 2, 4, 5, 6, 8, 9, 15, 16, 17, 18].

Также проводится динамический мониторинг общего анализа крови, общего анализа мочи, возможных биохимических сдвигов на фоне проведения терапии (фракции иммуноглобулинов, CD20, ферритин, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, азот мочевины крови, креатинин, холестерин, активность основных ферментов, тиопуринметилтрансфераза, уровень микофеноловой кислоты, уровень электролитов, тиреотропный гормон, β-хорионический гонадотропин человека), основных показателей спинномозговой жидкости (в том числе, с целью дифференциальной диагностики с инфекционными энцефалитами) [9, 18].

При проведении электроэнцефалограммы (ЭЭГ) могут выявляться следующие изменения: дизритмичный тип ЭЭГ, наличие патологической медленноволновой активности, фокальная или генерализованная эпилептиформная активность. Специфическими паттернами для некоторых аутоиммунных энцефалитов (например, NMDA) являются экстремальные дельта-щетки [1, 5, 6, 9].

По результатам методов нейровизуализации (предпочтение отдаётся магнитно-резонансной томографии) могут обнаруживаться неспецифические изменения вещества головного мозга: мультифокальное кортикальное или субкортикальное поражение, наличие гиперинтенсивности отдельных участков (в частности, височно-мезиальных, перивентрикулярных областей, структур лобной доли, отмечаются лептоменингеальные паттерны контрастирования; поражения гиппокампа, базальных ганглиев, мозжечка, гипоталамуса, внутренней капсулы и ствола мозга), экстралимбические изменения [1, 5, 6, 9].

Стоит отметить, что основной проблемой при диагностике АЭ является отсутствие патогномоничных признаков при выполнении лабораторных и инструментальных методов (или отсутствие патологических изменений), а также наличие ложноположительных и ложноотрицательных результатов. Таким образом, диагноз АЭ в большинстве случаев выставляют **клинически** с учетом успешно-проведенной дифференциальной диагностики.

Результаты и их обсуждение. Лечение АЭ представлена двумя линиями терапии, а также альтернативными методиками со следующими группами препаратов:

Первая линия терапии: глюкокортикостероиды (ГКС), внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ) и плазмаферез. На сегодняшний день нет единого мнения по очередности применения препаратов первой линии, однако в большинстве научных работ наши коллеги утверждают, что предпочтение стоит отдать ГКС, при необходимости дополняя иммуноглобулином и/или плазмаферезом [1, 3, 8, 18, 19, 20].

ГКС (метилпреднизолон). Данные препараты связываются с внутриклеточными рецепторами, тем самым подавляют иммуногенез: тормозят высвобождение провоспалительных генов, кодирующих цитокины, хемокины, молекулы адгезии, воспалительные ферменты, рецепторы и белки. Таким образом, ГКС истощают Т-клетки, ингибируют их дифференцировку, вызывают дисфункцию макрофагов и апоптоз эозинофилов (в более высоких дозах – влияют на синтез противовоспалительных белков, а также вызывают посттранскрипционные эффекты). В результате терапии восстанавливается целостность гематоэнцефалического барьера, уменьшается отек головного мозга.

Однако, ГКС имеют ряд отрицательных эффектов в виде усугубления клиники при инфекционном генезе энцефалита, усугубляют психические симптомы (бессонница, депрессия, психоз). При длительном применении приводят к истощению естественного иммунитета организма, диффузной нейродегенерации.

Доза: 30 мг/кг на протяжении 3–5 дней (у детей весом до 40 кг), 1 г ежедневно на протяжении 3–5 дней (у детей весом больше 40 кг, взрослых).

Внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ). ВВИГ – это продукт крови, полученный из собранной плазмы более чем тысячи доноров. ВВИГ обеспечивает антитела к широкому спектру патогенов и используется для обеспечения пассивного иммунитета у пациентов с иммунодефицитом. Высокие дозы ВВИГ обеспечивают противовоспалительные и иммуномодулирующие эффекты за счет разнонаправленных механизмов, таких как нейтрализация аутоантител, блокада активирующего и активация ингибирующего Fc-рецептор; ингибирование комплемента, цитокинов и миграции лейкоцитов. Также ВВИГ насыщает неонатальный Fc-рецептор, гомеостатический регулятор катаболизма IgG. ВВИГ можно использовать как в качестве монотерапии, так и в сочетании с другими методами лечения первой и второй линий. Клинический эффект оценивают спустя 3–4 недели после первого внутривенного введения.

Побочные эффекты, связанные с ВВИГ, являются временными и клинически-незначимыми в разрезе ожидаемого положительного эффекта. Стоит упомянуть, что существует риск анафилактического шока у пациентов с селективным дефицитом IgA, однако скрининг уровня антител IgA перед введением ВВИГ может полностью нивелировать возможный риск.

Доза в детской практике: 0,4 г/кг/сутки на протяжении 5 дней (1 г/кг в первый день, 0,5 г/кг/сутки на второй и третий дни). Доза во взрослой практике может повышаться до 1–2 г/кг.

Плазмаферез. Посредством плазмафереза удается эффективно удалить из организма пациента аутоантитела и метаболические компоненты, участвующие в развитии и прогрессировании АЭ. Плазмаферез также воздействует на иммунную систему: изменяет количество и распределение лимфоцитов, регулярует функцию Т-супрессоров и Т-хелперов. Кроме того, плазмаферез увеличивает пролиферацию клеток, продуцирующих АТ, что приводит к повышению чувствительности данных клеток к иммунодепрессантам и химиотерапевтическим агентам. Некоторые наши

коллеги, ссылаясь на свой клинический опыт, утверждают, что в комбинации с ГКС в краткосрочной перспективе отмечается синергический эффект.

Технически плазмаферез не удаляет антитела из спинномозговой жидкости (при релевантной проницаемости гематоэнцефалического барьера), однако последние сообщения о применение иммуносорбции для терапии АЭ продемонстрировали снижение титров антител в ликворе в начале наблюдения.

Схема проведения: 5–7 сессий плазмафереза на протяжении 5–14 дней.

Решение о начале иммунотерапии второй линии принимается с учетом тяжести заболевания, ответа на первую линию терапии, наличия отягощенного анамнеза или рецидива энцефалита. Единого общемирового консенсуса, установившего сроки начала иммунотерапии второй линии еще не установлено, но предпочтение отдается быстрому переходу. Мы считаем, что, учитывая фармакодинамику и фармакокинетику используемых препаратов, инициацию второго этапа лечения необходимо рассматривать ближе ко 2-му месяцу после установления диагноза АЭ для достижения релевантного клинического эффекта, предотвращения возможных осложнений (исключение составляют клинические случаи с ранним подключением к терапии препаратов с цитостатическим действием: метотрексат, азатиоприн – ближе к 3-му месяцу от дебюта).

Вторая линия терапии: ритуксимаб, циклофосфамид и микофенолата мофетил. Данные препараты используются после получения недостаточного эффекта от применения первой линии терапии: недостижение ремиссии или выздоровления пациента [8, 18, 19, 20].

Ритуксимаб. Ритуксимаб – частично гуманизированное генно-инженерное химерное моноклональное антитело, которое связывается с трансмембранным антигеном CD20, негликолизированным фосфопротеином, расположенным на пре-В-лимфоцитах и зрелых В-лимфоцитам. Ритуксимаб истощает «наивные» В-клетки и В-клетки памяти через опосредованную антителами клеточную токсичность: активирует комплемент и, в конечном итоге, индуцирует апоптоз.

Терапия ритуксимабом увеличивает риск реактивации хронических вирусных инфекций (например, гепатит В), что предполагает предварительный серологический скрининг наиболее часто встречающихся нозологий перед началом лечения. Также стоит отметить, что в редких случаях в результате терапии ритуксимабом развивается прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия.

Доза: Ритуксимаб 375 мг/м^2 один раз в неделю на протяжении четырёх недель во взрослой практике; в детской практике доза может варьироваться.

Циклофосфамид. Циклофосфамид является алкилирующим агентом, ингибирует пролиферацию клеток, влияя как на В, так и на Т клетки. Цитотоксичный эффект циклофосфамида основан на взаимодействии его алкилирующих метаболитов с ДНК. Алкилирование приводит к разрыву цепей и образованию перекрестных связей между цепями ДНК, а также между белками и цепями ДНК. В результате происходит замедление продвижения клеток в фазу G2 клеточного цикла.

Циклофосфамид – менее предпочтительный препарат, чем ритуксимаб, в качестве препарата второй линии при АЭ в связи с наличием значительных побочных эффектов (миелосупрессия, бесплодие и прочее). Однако его низкая стоимость (по сравнению с ритуксимабом), прямое подавление пролиферации лимфоцитов (в отличие от препаратов первой линии), а также накопленный клинический опыт применения позволяют оправдать его использование в рефрактерных случаях АЭ.

Доза: 750 мг/м^2 ежемесячно во взрослой практике; в детской практике интервал между введениями составляет 3–6 месяцев; общая длительность применения основана на клиническом отклике.

Микофенолата мофетил. Микофенолата мофетил обладает избирательной антипролиферативной активностью в отношении лимфоцитов, так как препятствует окислению инозинмонофосфата в ксантозо-5-монофосфат, что является важнейшим этапом в биосинтезе гуанозиновых нуклеотидов de novo. Данный препарат показал лучшую эффективность в индукции ремиссии и более благоприятный профиль побочных эффектов, чем циклофосфамид при других аутоиммунных заболеваний, что позволяет использовать его в качестве более безопасной альтернативы циклофосфамиду для терапии второй линии при рефрактерных случаях АЭ.

Доза: в начале терапии по 500 мг два раза в день, с дальнейшим переходом на 1000 мг два раза в день во взрослой практике; в детской практике эффективная доза составляет интервал от 300 до 600 мг два раза в день.

При отсутствии клинико-лабораторного эффекта от проводимой терапии второго порядка, на 8–9 месяц от дебюта (в зависимости от раннего подключения цитостатичекой терапии) необходимо рассмотреть использование альтернативных методов лечения, учитывая резистентное течение АЭ.

Альтернативная терапия: тоцилизумаб, бортезомиб, окрелизумаб, инебилизумаб, даратумумаб, сатрализумаб, введение интратекальных стероидов, а также терапия низкими дозами IL-2 для модуляции регуляторных Т-клеток [8, 18, 19, 20].

Тоцилизумаб. Тоцилизумаб представляет собой рекомбинированное гуманизированное моноклональное антитело, нацеленное на подавление растворимых и мембранных рецепторов интерлекина-6 (ИЛ-6). ИЛ-6 индуцирует пролиферацию и дифференцировку В-клеток в антителопродуцирующие клетки, способствует дифференцировке CD8+ цитотоксических Т-клеток, индуцирует дифференцировку «наивных» CD4+ Т-хелперов в Т-хелперы, продуцирующие ИЛ-17, а также ингибирует дифференцировку данных клеток в регуляторные Т-клетки.

Наиболее клинически-значимые побочные эффекты включают в себя нейтропению, тромбоцитопению и повышение активности печеночных ферментов и липидов, что предполагает регулярный контроль общего анализа крови с акцентом на данные параметры.

Бортезомиб. Бортезомиб является высокоселективным ингибитором активности протеасомы 26S, которая участвует в управлении жизненным циклом всех эукариотических клеток; особенно эффективен при истощении плазматических клеток и одобрен в качестве альтернативной терапии при наиболее рефрактерных течениях АЭ.

Окрелизумаб. Окрелизумаб представляет собой рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, селективно воздействующее на В-клетки, экспрессирующие CD20. Окрелизумаб селективно уменьшает их количество посредством антитело-зависимого клеточного фагоцитоза, антитело-зависимой клеточной цитотоксичности, комплемент-зависимой цитотоксичности и апоптоза, также влияет на общее количество Т-клеток. В редких случаях используется как альтернатива ритуксимабу.

Инебилизумаб. Инебилизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело IgG1, нацеленное на CD19 В-клеточный поверхностный

антиген. Инебилизумаб не только истощает CD20+ В-клетки, но и CD20- плазмобласты и плазматические клетки, что приводит к более обширному и устойчивому подавление В-клеток.

Даратумумаб. Даратумумаб представляет собой моноклональное антитело к CD38, которое действует путем истощения плазматических клеток и модификации функции Т-клеток.

Сатрализумаб. Сатрализумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, которое, по аналогии с тоцилизумабом, нацелено на подавление растворимых и мембранных рецепторов ИЛ-6, участвующих в процессах воспаления.

Терапия низкими дозами IL-2 для модуляции регуляторных Т-клеток (Альдеслейкин). Интерлейкин-2 (ИЛ-2) – первый молекулярно-клонированный цитокин, фактор роста Т-клеток, необходимый для их пролиферации и дифференцировки. Также ИЛ-2 способствует генерации, выживаемости и функциональной активности регуляторных Т-клеток (Treg), и в его отсутствие наблюдается глубокий дефицит Т-супрессоров, приводящий к развитию аутоиммунных заболеваний. На сегодняшний день экспериментальная терапия низкими дозами ИЛ-2 является перспективной ветвью иммунотерапии при заболеваниях, к которым в некоторых случаях относятся АЭ, характеризующихся снижением пула и активности Treg.

Параллельно с вышеописанными препаратами проводится симптоматическая терапия, направленная на нормализацию психо-эмоционального статуса (в особенности, личностно-поведенческих изменений), двигательных нарушений, коррекцию нарушений сна, астенического, судорожного и болевого синдромов. Также постоянно проводится мониторинг витальных функций [1, 3, 8, 18, 19, 20].

При выявлении неопластического субстрата нозологии подключается строго специфическая химиотерапия, лучевая терапия, при возможности используют хирургическое вмешательство. При необходимости пациентов направляют на реабилитационный этап лечения или этап паллиативной помощи.

Заключение

1. АЭ относится к нозологиям, диагностика и лечение которых не имеет общепринятого консенсуса, что многократно усложняет ведение пациентов и требует мультидисциплинарного участия врачей-специалистов в области неврологии, психиатрии, онкологии, а также педиатрии или терапии.

2. Дифференциальная диагностика энцефалитов аутоиммунного генеза играет ключевую роль в успешной терапии, так как, в большинстве своём, лабораторные и инструментальные обследования носят неспецифический характер и, в некоторых отдельных случаях, имеют ряд ложноположительных / ложноотрицательных результатов. Также немаловажным аспектом диагностики во многих случаях является отсутствие возможности проведения специфических лабораторных тестов в системе практического здравоохранения.

3. Клинический исход, прогноз в отношении качества жизни при каждом конкретном случае зависит от скорости инициации релевантной ступени лечения (особенно при отсутствии положительной динамики). Оптимальной тактикой является переход с первой линии терапии к 2–3 месяцам после верификации АЭ при отсутствии эффекта от проводимой терапии, переход от второй линии к альтернативным методам к 8–9 месяцам от дебюта патологии. При этом после каждого перехода необходим

пересмотр имеющегося диагноза и повторное обследование с целью его уточнения (в том числе, для отслеживания клинической динамики).

Литература

1. Кутько, И.И. Аутоиммунные энцефалиты. Современные данные об этиологии, патогенезе, особенностях клиники, диагностики и лечения / И.И. Кутько, А.Б. Гусова, А.П. Белозоров // Новини медицини та фармації. – 2016. – № 6. – С. 16–19.

2. Hardy, D. Autoimmune encephalitis in children / D. Hardy // Pediatric Neurology. – 2022. – Vol. 132. – P. 56–66.

3. Hon, K. Autoimmune encephalitis in children: from suspicion to diagnosis / K. Hon, A.K. Leung, C. Au, A.R. Torres // Cureus. – 2021. – Vol. 13, № 2. – 8 pages.

4. Broadley, J. Prognosticating autoimmune encephalitis: a systematic review / J. Broadley [et al.] // Journal of autoimmunity. – 2019. – Vol. 96. – P. 24–34.

5. Давыдовская, М. В. Аутоиммунные энцефалиты / М.В. Давыдовская [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. – 2015. – № 4. – С. 95–101.

6. Чертоусова, А.Е. Паранеопластические синдромы в неврологии / А.Е. Чертоусова, И.В. Черникова // Нервные болезни. – 2018. – № 1. – С. 32–38.

7. Шнайдер, Н.А. Клиническая гетерогенность паранеопластического неврологического синдрома / Н.А. Шнайдер, Ю.А. Дыхно, В.В. Ежикова // Сибирский онкологический журнал. – 2011. – № 3. – С. 82–90.

8. Abboud, H. Autoimmune encephalitis: proposed best practice recommendations for diagnosis and acute management / H. Abboud [et al.] // Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry. – 2021. – Vol. 92. – P. 757–768.

9. Королёва, Е.С. Нейроонкология: паранеопластический синдром : учеб. пособие / Е.С. Королёва, В.М. Алифирова. – Томск : Издательство СибГМУ, 2020. – 144 с.

10. Богинская, О.А. Клиника, диагностика и лечение паранеопластических синдромов в офтальмологии / О.А. Богинская, Б.С. Першин, А.Б. Смирнова // Российская педиатрическая офтальмология. – 2015. – № 4. – С. 26–31.

11. Антелава, О.А. Паранеопластический миозит. Особенности дебюта, клинической картины, течения, стероид-респонсивности / О.А. Антелава // Научно-практическая ревматология. – 2013. – № 2. – С. 181–185.

12. Шнайдер, Н.А. Паранеопластическая полинейропатия: дефиниция, этиопатогенез, диагностика / Н.А. Шнайдер, Е.А. Кантимирова // Сибирское медицинское обозрение. – 2010. – № 5. – С. 66–69.

13. Ситкали, И.В. Паранеопластический неврологический синдром: акцент на поражение периферической нервной системы (обзор) / И.В. Ситкали, О.В. Колоколов // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2017. – Т. 13, № 1. – С. 174–180.

14. Дубенко, Е.Г. Паранеопластические синдромы в неврологической практике / Е.Г. Дубенко, Л.И. Коваленко // Український неврологічний журнал. – 2017. – № 4. – С. 5–10.

15. Bien, C.G. Autoimmune encephalitis in children and adolescents / C.G. Bien, C.I. Bien // Neurological research and practice. – 2020. – Vol. 2. – 8 pages.

16. Muñoz-Lopetegi, A. Sleep disorders in autoimmune encephalitis / A. Muñoz-Lopetegi [et al.] // The Lancet. Neurology. – 2020. – Vol. 19, № 12 – P. 1010–1022.

17. Goodfellow, J.A. Autoimmune encephalitis / J.A. Goodfellow, G.A. Mackay // Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh. – 2019. – Vol. 49, iss. 4. – P. 287–294.

18. Stingl, C. An Update on the Treatment of Pediatric Autoimmune Encephalitis / C. Stingl, K. Candinale, H. Van Mater // Curr. treat. options in rheum. – 2018. – № 4. – P. 14–28.

19. Smets, I. Antibody Therapies in Autoimmune Encephalitis / I. Smets, M.J. Titulaer // Neurotherapeutics. – 2022. – Vol. 19, № 3 – P. 823–831.

20. Shin, Y.-W. Treatment strategies for autoimmune encephalitis / Y.-W. Shin [et al.] // Therapeutic advances in neurological disorders. – 2018. – Vol. 11. – P . 1–19.

MODERN APPROACHES OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT PATIENTS WITH AUTOIMMUNE ENCEPHALITIS

Shalkevich L.V.[1], Stashkov A.K. [2]

[1] Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of EI «Belarusian State Medical University»,
[2] ME «MCCMR of children with psychoneurological diseases»,
Minsk, Republic of Belarus

Autoimmune encephalitis (AE) is a group of immune-mediated diseases in which an autoimmune attack against central nervous system cells occures as a part of either paraneoplastic, postinfectious, iatrogenic or idiopathic processes. Frequency of AE is from 0.7 to 12.6 cases per 100,000 people. Clinical manifestations include the combination of somatic, neurological and psychiatric symptom complexes. Diagnosis of AE is based on a certain combination of clinical symptoms, in most cases, accompanied by nonspecific changes detected by laboratory and instrumental examinations. Treatment of AE includes first-line therapy (glucocorticoids, intravenous immunoglobulin and plasma exchange–used for 2–3 months from the onset), second-line therapy (rituximab, cyclophosphamide and mycophenolate mofetil–used on 8–9 months after the onset) and applying of alternative schemes in refractory cases.

Keywords: Autoimmune encephalitis, paraneoplastic syndrome, diagnostics, treatment.

Поступила 13.10.2023

УДК 616.1/.6-073.43-02:616-002.5

УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ У ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНЫМ ТЕЧЕНИЕМ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

Яровая Ю.А.[1], Лозовская М.Э.[1], Побежимова Ю.А.[2], Васильева Е.Б.[1], Клочкова Л.В.[1], Степанов Г.А.[1], Мотов И.Ю.[1]

[1] ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ,
[2] СПб ГБУЗ «Детская инфекционная больница № 3» МЗ РФ,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Резюме. С целью выявления сонографической патологии внутренних органов обследовано 190 детей в возрасте 8 месяцев–14 лет с туберкулезной инфекцией на базе Санкт-Петербургской ДИБ №3 за 2019–2022гг. По результатам диагностики пациенты разделены на группы наблюдения: 1 – 90 детей с активным туберкулезом; 2 – 50 детей с посттуберкулезными изменениями; 3 – 50 детей с латентной туберкулезной инфекцией. Методом ультразвуковой диагностики выявлены функциональные, реактивные и патологические изменения внутренних органов при отсутствии

клинических проявлений. У пациентов 1 группы сонографические изменения диагностировались чаще: печени – 41,1±5,2 % случаев (в 3 группе – 36,0±6,8 %, во 2 группе – 18,0±5,4 %, p<0,05); желчного пузыря – 75,6±4,5 % случаев (в 3 группе – 60,0±6,9 %, во 2 группе – 56,0±7,0 %); поджелудочной железы – 14,5±3,7 % случаев (во 2 группе –в 6,0±3,4 %, p<0,05, в 3 группе – 4,0±2,8 %), селезенки – 17,8±4,0 % случаев (во 2 группе – в 6,0±3,4 %, p<0,05, в 3 группе в 2,0±2,0 %, p<0,05). Изменения почек статистически значимо не различались и составляли 7,8±2,8 %, 12,0±4,6 % и 6,0±3,4 % в 1, 2 и 3 группе соответственно.

Ключевые слова: дети, туберкулезная инфекция, ультразвуковое исследование, внутренние органы.

Введение. Основным преимуществом метода ультразвуковой диагностики являются его безопасность и возможность своевременного выявления функциональных и патологических изменений, возникающих в организме. В настоящее время в структуре клинических форм туберкулеза у детей преобладают ограниченные поражения органов дыхания [1, 2, 3, 4], при этом клинические проявления отсутствуют либо слабо выражены [5]. Тем не менее функциональные и патологические изменения у инфицированных микобактериями туберкулеза детей происходят скрытно до появления клинических симптомов заболевания. Метод ультразвуковой диагностики позволяет наиболее рано диагностировать возникающие функциональные нарушения и структурные изменения внутренних органов, в том числе при туберкулезной инфекции [6, 7, 8].

Патологические изменения органов и тканей в результате воздействия микобактерий туберкулеза могут быть обусловлены различными причинами: формированием специфических гранулем, развитием параспецифических реакций, токсическим воздействием противотуберкулезных препаратов в процессе лечения. В литературе представлены данные о частоте выявления методом ультразвуковой диагностики специфических поражений внутренних органов у взрослых, заболевших туберкулезом органов дыхания, которое наблюдалось в пределах 1,95–69,4 % случаев [6], при этом признаками специфического поражения авторы считали локальные спайки брюшины, фибринозно-слипчивые наложения, «нити» на кишечнике и на брюшине, гиперплазию мезентеральных лимфатических узлов [6]. В детском возрасте описаны единичные результаты визуализации сонографической патологии внутренних органов у детей, инфицированных микобактериями туберкулеза либо заболевших туберкулезом [7]. Частота ультразвуковых изменений органов брюшной полости у детей колебалась от 0 до 68,9 % случаев в зависимости от выраженности туберкулезной инфекции, в том числе наблюдались: изменения эхогенности селезенки в 5,0–40,1 % случаев; изменения сосудистого русла паренхиматозных органов в 1,6–50,0 % случаев; кальцинированные очаги в печени и в селезенке в 61,1 % случаев [7]. Выявленные признаки ультразвуковой патологии трактовались как специфические изменения [7]. В то же время другие авторы наблюдали у детей с активным туберкулезом изменения внутренних органов в 92,3 % случаев, у детей с посттуберкулезными изменениями (ОПТИ) – в 90,0 % случаев, при этом диффузные изменения стромы и сосудистого русла паренхиматозных органов расценивались как функциональные [9]. В литературе не представлены наблюдения результатов ультразвукового исследования почек у детей с туберкулезной инфекцией. Следует отметить, что ведущей клинической формой нефротуберкулеза у детей является туберкулез паренхимы почек, который наиболее рано диагностируется по результатам

бактериологических исследований при отсутствии клинических проявлений и рентгенологических признаков поражения.

В связи с тем, что не существует общепризнанных критериев интерпретации характера изменений внутренних органов при туберкулезной инфекции у детей, их оценка остается нерешенным вопросом медицины [6, 7, 8]. Поэтому анализ частоты выявления и определение характера сонографических изменений внутренних органов (печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, селезенки, почек) у детей с различным течением туберкулезной инфекции является своевременным и актуальным.

Целью исследования было определение частоты выявления и характера сонографических изменений печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, селезенки и почек у детей с туберкулезной инфекцией.

Материалы и методы. Проведено проспективное исследование 190 детей в возрасте 8 месяцев – 14 лет с туберкулезной инфекцией, находящихся на диагностике и лечении в Санкт-Петербургской ДИБ №3. Пациенты были отобраны методом сплошного отбора на протяжении 2019–2022 гг. В диагностике туберкулезной инфекции использовались классические и современные методы обследования, в том числе мультиспиральная компьютерная томография органов грудной полости, иммунодиагностика, которая включала как постановку внутрикожных иммунологических проб (Манту с 2ТЕ и пробы с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным), так и тестов in vitro (квантифероновый тест, QuantiFERON®-TB). Обязательным было применение методов лабораторной этиологической диагностики (микроскопическое, бактериологическое исследование методом посевов на твердые и жидкие питательные среды, молекулярно-генетическое исследование – ПЦР). Были выделены три группы пациентов: 1 группу составили 90 детей с активным туберкулезом; 2 группу – 50 детей с сформированными ОПТИ; 3 группу – 50 детей с латентной туберкулезной инфекцией (ЛТИ), которые наблюдались в группах риска по заболеванию туберкулезом. Соотношение мальчиков и девочек в 1 группе было 41,3 % и 58,7 %, во 2 группе – 48,0 % и 52,0 %, в 3 группе – 46,0 % и 54,0 %. Средний возраст пациентов 1 группы составил 7,7±0,3 года, 2 группы – 8,3±0,4 лет, 3 группы – 8,4±0,4 лет.

Ультразвуковое исследование внутренних органов выполнялось на аппарате LOGIQ F8 с наличием конвексного 3,5 МГц и линейного 5.5–7 МГц датчиков, применением допплеровского режима и цветового допплеровского картирования. Исследования печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, селезенки и почек пациентам проводились из стандартных доступов, результаты оценивались согласно рекомендациям справочно-практического руководства «Ультразвуковая диагностика в цифрах» [10].

Статистическая обработка данных проведена с использованием компьютерной программы Statistica v.6.1. Результаты исследования представлены в виде среднего арифметического ± стандартная ошибка. Достоверность различий между сравниваемыми средними величинами определялась с использованием t-критерий Стьюдента. Различия при $p<0,05$ считали статистически значимыми.

Результаты. Пациентов всех групп наблюдения характеризовало наличие проведенной вакцинации против туберкулеза в подавляющем большинстве случаев: у 88,9 %, 97,9 % и 96,2 % детей 1, 2 и 3 групп соответственно. Ревакцинированы были только двое пациентов 1 группы (2,2 %). Среди активных форм туберкулеза

на неосложненные формы приходилось 60,0 % случаев, в том числе были диагностированы: туберкулез внутригрудных лимфатических узлов – в 27,8 % случаев, первичный туберкулезный комплекс – в 25,6 % случаев, инфильтративный туберкулез – в 3,3 % случаев, туберкулезная интоксикация – в 2,2 % случаев, острый диссеминированный туберкулез и очаговый туберкулез по 1,1 % случаю соответственно. Генерализованный туберкулез наблюдался у одного ребенка (1,1 % случаев). Осложненное течение внутригрудного туберкулеза было выявлено у 38,9 % пациентов. Диагностика в фазу неполной кальцинации имела место у 58,9 % детей, в фазы более манифестного воспаления локальные формы выявлялись реже: в фазу инфильтрации – в 34,4 % случаев, инфильтрации и обсеменения – в 1,1 % случаев. У некоторых детей был диагностирован хронически текущий первичный туберкулез (5,5 % случаев). У большинства детей 2 группы наблюдения остаточные посттуберкулезные изменения были сформированы по типу кальцинации – в 96,2 % случаев, реже – по типу уплотнения и фиброза (в 3,8 % случаев).

Ультразвуковое исследование внутренних органов, проведенное при диагностике у пациентов туберкулезной инфекции, выявило патологические и/или функциональные изменения у части детей всех групп наблюдения (данные таблицы 1).

Таблица 1 – Структура сонографических изменений внутренних органов у детей с туберкулезной инфекцией

Группы обследования	Сонографические изменения внутренних органов				
	печени %	желчного пузыря %	поджелудочной железы %	селезенки %	почек %
1 группа n = 90	41,1±5,2 p 1–2 < 0,05	75,6±4,5 p 1–2 < 0,05	14,5±3,7 p 1–2 < 0,05	17,8±4,0 p 1–2 < 0,05	7,8±2,8
2 группа n = 50	18,0± 5,4 p 1–2 < 0,05 p 2–3< 0,05	56,0± 7,0 p 1–2 < 0,05	6,0+3,4 p 1–2 < 0,05	6,0±3,4 p 1–2 < 0,05 p 2–3< 0,05	12,0±4,6
3 группа n = 50	36,0± 6,8 p 2–3< 0,05	60,0± 6,9	4,0±2,8	2,0±2,0 p 2–3< 0,05	6,0±3,4

Статистическая значимость различия (t)

p<0,05 – достоверность различий встречаемости признаков сонографической патологии внутренних органов у детей в сравниваемых группах наблюдения

У детей с активным туберкулезом сонографические изменения печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, селезенки наблюдались чаще, чем у детей с ОПТИ и у детей с ЛТИ. Ультразвуковые изменения почек статистически значимо не различались у пациентов с различным течением туберкулезной инфекции.

Сонографические изменения печени были диффузными и трактовались как функциональные и/или реактивные. У пациентов с активным туберкулезом изменения печени были визуализированы в 41,1±5,2 % случаев, у пациентов с ЛТИ – в 36,0±6,8 % случаев, у детей с ОПТИ – в 18,0±5,4 % случаев, что было достоверно реже.

Структура сонографических изменений печени представлена на рисунке 1.

Рисунок 1 - Структура сонографических изменений печени у детей с туберкулезной инфекцией

В структуре выявленных изменений у детей 1 группы признаки внутрипеченочного холестаза были визуализированы достоверно чаще – в 17,8±4,0 % случаев по сравнению с пациентами 3 группы (4,0±2,8 % случаев) и не определялись у детей 2 группы наблюдения. Умеренная гепатомегалия (увеличение размеров органа на 1,5–2,0 см) и реактивные изменения (в виде изменения зернистости стромы) более часто выявлялись у детей с ЛТИ – в 22,0±5,9 % и в 14,0±4,9 % случаев соответственно, однако разница не являлась статистически значимой.

Сонографические изменения желчного пузыря также чаще определялись у детей с активным туберкулезом – в 75,6±4,5 % случаев. У пациентов 2 группы наблюдения изменения данного органа визуализировались реже – в 56,0±7,0 % случаев ($p<0,05$). У детей 3 группы не было выявлено достоверной разницы в частоте диагностики патологии желчного пузыря (60,0±6,9 % случаев). Среди ультразвуковых признаков патологии были аномалии формы органа и/или признаки нарушения оттока желчи. Как представлено на рисунке № 2, у детей с активным туберкулезом и у детей с ЛТИ преобладали аномалии формы желчного пузыря: в 60,0±5,2 % и в 52,0±7,1 % случаев соответственно, что реже определялось у пациентов 2 группы (34,0±6,7 % случаев, $p<0,05$). Признаки нарушения оттока желчи (обменные нарушения) несколько чаще имели место у детей 1 группы – в 44,4±5,2 % случаев и у детей 3 группы – в 42,0±7,0 % случаев по сравнению с пациентами с ОПТИ (28,0±6,4 % случаев).

Рисунок 2 – Структура сонографических изменений желчного пузыря у детей с различным течением туберкулезной инфекции

Пациенты с выявленными изменениями печени и желчного пузыря не предъявляли жалоб, клинические проявления патологии отсутствовали. Лабораторные показатели функции органов гепатобилиарной системы были в пределах нормальных значений, за исключением одного пациента с активным туберкулезом, у которого был незначительно повышен уровень общего билирубина.

Для детей с активным туберкулезом было характерно более частое выявление ультразвуковых изменений поджелудочной железы – в 14,5±3,7 % случаев по сравнению с пациентами 2 и 3 групп наблюдения (6,0±3,4 %, $p<0,05$ и 4,0±2,8 % случаев соответственно). Сонографические изменения железы наблюдались в виде нарушения эхогенности и зернистости стромы, были диффузными и трактовались как реактивные. Лабораторные показатели не выявляли нарушения ферментативной и гормональной функции железы.

Сонографические изменения селезенки у детей с активным туберкулезом визуализировались в 17,8±4,0 % случаев, что было чаще, чем у пациентов 2 и 3 групп наблюдения (6,0±3,4 % и 2,0±2,0 % соответственно, $p<0,05$). В структуре ультразвуковых изменений преобладали реактивные (в виде неоднородности и укрупнения зернистости стромы), которые чаще отмечались в 1 группе наблюдения – в 11,1±3,3 % случаев, чем у пациентов 2 и 3 групп (4,0±2,8 % и 2,0±2,0 % случаев соответственно, $p<0,05$), что представлено на рисунке 3.

Рисунок 3 – Структура сонографических изменений селезенки у детей с различным течением туберкулезной инфекции

У двух пациентов с активным туберкулёзом (2,2±1,6 % случаев) в строме селезенки были визуализированы кальцинаты (единичные и множественные гиперэхогенные очаги с наличием акустической тени), которые трактовались как специфические. У одного ребенка с ОПТИ была выявлена врожденная аномалия развития – киста селезенки. Дополнительная доля селезенки (вариант нормального развития) наблюдался в воротах органа у незначительной части детей (5,4±2,4 %, 6,0±3,4 % и 2,0±2,0 % случаев в 1, 2 и 3 группах соответственно).

Ультразвуковые признаки изменений почек у детей с активным туберкулезом были выявлены у небольшой части пациентов всех групп наблюдения (в 1 группе – 7,8±2,8 % случаев, во 2 группе – 12,0±4,6 %, в 3 группе– 6,0±3,4 % случаев), статистически значимой разницы в сравниваемых группах не наблюдалось. В структуре выявленных изменений почек преобладали умеренные пиелоэктазии, которые у ряда пациентов сочетались с другими вариантами патологии (данные рисунка 4).

Рисунок 4 – Структура сонографических изменений почек у детей с различным течением туберкулезной инфекции

У некоторых пациентов с ОПТИ были выявлены такие сопутствующие заболевания как мочекаменная болезнь (в виде единичных конкрементов в лоханке почки) и обменная нефропатия (в виде «подчеркнутости» стенок чашечек); у ряда детей с ЛТИ сочетались признаки обменной нефропатии с врожденной патологией (кистой паренхимы). Вариант нормального развития почек в виде удвоения паренхимы был визуализирован у одного пациента с активным туберкулезом. У части пациентов (в 29,6 % случаев) сонографические изменения почек сопровождались отклонениями от нормы показателей анализа мочи (наличие единичных эритроцитов, единичных бактерии при дальнейших отрицательных результатах посевов на неспецифическую флору, выявление кристаллов солей: оксалатов, уратов).

Всем пациентам с активным туберкулёзом были проведены курсы химиотерапии. На фоне основного курса лечения к 2–3 месяцам была достигнута положительная клинико-рентгенологическая динамика у 94,4 % пациентов, к 5–6 месяцам лечения – у всех детей. Плановое проведение ультразвукового исследования в сроки 2–3 и 5–6 месяцев противотуберкулезной терапии выявило увеличение количества сонографических изменений печени, желчного пузыря и почек, что представлено на рисунке 5.

Рисунок 5 – Динамика выявления сонографических изменений печени, желчного пузыря и почек у детей с активным туберкулезом на фоне специфической терапии

Доля ультразвуковых изменений печени к 2–3 месяца основного курса лечения увеличилась с 41,1±5,2 % до 50,0±5,3 % случаев, желчного пузыря – с 75,6±4,5 % до 87,8±3,5 % случаев. В последующем к 5–6 месяцам лечения отмечалось снижение количества сонографических изменений печени до 35,6±4,3 % случаев, желчного пузыря до 78,8±4,3 % случаев. Нарастание признаков ультразвуковой патологии печени и селезенки наиболее вероятно было обусловлено токсическим действием противотуберкулезных препаратов, максимальное количество которых пациенты принимают в первые 2–3 месяца основного курса лечения (в фазу интенсивной терапии). У ряда пациентов выявленные изменения органов сопровождались отклонениями лабораторных показателей от нормы: повышением уровней трансаминаз печени в 38,9±5,1 % случаев, уровня билирубина – в 11,1±3,3 % случаев, а также различными дисфункциями желудочно-кишечного тракта – у 37,8±5,1 % детей. После проведений гепатопротекторной терапии, у некоторых детей временной отмены противотуберкулезных препаратов или их замены переносимость химиотерапии улучшилась или нормализовалась.

Увеличение количества сонографических изменений почек с 7,8±2,8 % до 14,4±3,7 % случаев к 2–3 месяцам специфической терапии происходило за счет выявления новых случаев умеренно-выраженных пиелоэктазий либо дальнейшего нарастания ранее диагностированных.

На фоне проводимой химиотерапии доля ультразвуковых изменений поджелудочной уменьшилась с 14,5±3,7 % при диагностике заболевания до 8,9±3,0 % случаев к 2–3 месяцам лечения, в дальнейшем существенно не изменилась (к 5–6 месяцам была 11,1±3,3 % случаев).

Количество сонографических селезенки в течение основного курса терапии значительно было более стабильным и составило 17,8±4,0 %, 15,6±3,8 %, 16,7±3,9 % случаев на время диагностики, к 2–3 и к 5–6 месяцам лечения соответственно.

Обсуждение. Сонографические изменения внутренних органов были выявлены у части детей с различным течением туберкулезной инфекции. Наибольшая частота выявления ультразвуковых изменений органов брюшной полости наблюдалась у пациентов с активным туберкулезом. В структуре выявленных сонографических изменений внутренних органов преобладали функциональные и реактивные. Специфические поражения в виде кальцинированных очагов в паренхиме селезенки были диагностированы у детей с активным туберкулезом (2,2±1,6 % случаев). Наиболее

частая визуализация ультразвуковых признаков изменений внутренних органов у детей с активным туберкулезом объясняется воздействием антигенов активных микобактерий туберкулеза, а также токсическим поражением тканей организма продуктами обмена возбудителя.

На фоне основного курса специфической терапии у детей с активным туберкулезом отмечалась динамика нарастания количества выявлений сонографических изменений печени, желчного пузыря и почек к 2–3 месяцам терапии, что было обусловлено развитием нежелательных эффектов противотуберкулезных препаратов. Доля ультразвуковых признаков изменений поджелудочной железы к 2–3 месяцам химиотерапии снизилась, что наиболее вероятно связано с подавлением активности возбудителя. Количество сонографических изменений селезенки на протяжении специфической терапии практически не менялась, что обусловлено хроническим течением воспалительного процесса и длительной антигенной стимуляцией иммунологического органа.

Заключение

1. У детей с туберкулезной инфекцией были выявлены сонографические изменения печени в виде реактивных и/или функциональных изменений, которые наиболее часто определялись у пациентов с активным туберкулезом – в 41,1±5,2 % случаев, у детей с ЛТИ– в 36,0±6,8 % случаев; у детей с ОПТИ были визуализированы реже – в 18,0±5,4 % случаев ($p<0,05$).

2. Сонографические изменения-изменения желчного пузыря были диагностированы в виде аномалии формы и/или обменных нарушений. Наиболее часто ультразвуковые изменения данного органа визуализировались у детей с активным туберкулезом – в 75,6±4,5 % случаев и у детей с ЛТИ – в 60,0±6,9 % случаев по сравнению с пациентами с ОПТИ – в 56,0±7,0 % случаев ($p<0,05$ для детей 1 группы).

3. Ультразвуковые изменения поджелудочной железы были диффузными и трактовались как реактивные. Сонографические изменения данного органа чаще определялись у детей с активным туберкулезом – в 14,5±3,7 % случаев по сравнению с детьми с ОПТИ (6,0±3,4 % случаев, $p<0,05$) и с детьми с ЛТИ (4,0±2,8 % случаев, $p<0,05$).

4. У детей с активным туберкулезом наиболее часто были визуализированы сонографические изменения селезенки – в 17,8±4,0 % случаев по сравнению с детьми с ОПТИ (6,0±3,4 % случаев, $p<0,05$) и с детьми с ЛТИ (2,0±2,0 % случаев, $p<0,05$).

5. У детей с активным туберкулезом в 2,2±1,6 % случаев были диагностированы кальцинированные очаги в паренхиме селезенки, которые были расценены как специфические.

6. Ультразвуковые изменения почек наблюдались преимущественно в виде умеренных пиелоэктазий у 7,8±2,8 %, 12,0±4,6 % и 6,0±3,4 % детей с активным туберкулезом, у детей с ОПТИ и с ЛТИ соответственно.

7. К 2–3 месяцам основного курса лечения детей с активным туберкулезом наблюдалось увеличение доли пациентов с сонографическими изменениями печени с 41,1±5,2 % до 50,0±5,3 % случаев; желчного пузыря – с 75,6±4,5 % до 87,8±3,5 % случаев, почек – с 7,8±2,8 % до 14,4±3,7 % случаев, что было обусловлено токсическим воздействием противотуберкулезных препаратов на фоне интенсивной фазы химиотерапии.

Таким образом, плановое проведение ультразвукового исследования внутренних органов детям с туберкулезной инфекцией позволяет наиболее рано выявлять их функциональные, реактивные и патологические изменения, следовательно, своевременно индивидуализировать патогенетическую и специфическую терапию туберкулеза.

Литература

1. Аксенова, В.А., Гордина, А.В., Стерликов, С.А., Кудлай, Д.А., Кучерявая, Д.А., Докторова, Н.П. Влияние активного выявления случаев туберкулеза на клиническую структуру и тяжесть туберкулеза у детей школьного возраста (7–15 лет) / В.А. Аксенова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2022; 100 (1): 26–32.
2. Васильева, И.А., Тестов, В.В., Стерликов, С.А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в годы пандемии COVID-19 – 2020–2021 гг. / И.А. Васильева [и др.] // Туберкулез и болезни легких. 2022;100(3): 6–12.
3. Кривохиж, В.Н., Степанов, Г.А. Диагностика и лечение латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) у детей и подростков / В.Н. Кривохиж, Г.А. Степанов // Педиатр. – 2017: 8 (S1): M166.
4. Нечаева, О.Б. Туберкулез у детей в России / О.Б. Нечаева // Туберкулез и болезни легких. – 2020; 98(11): 12–20.
5. Правада, Н.С., Будрицкий, А.Н., Серегина, В.А. Особенности выявления и диагностики туберкулеза у детей и подростков / Н.С. Правада [и др.] // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2021; 20 (3): 40–45.
6. Мойдунова, Н.К., Турдумамбетова, Г.К. Ультразвуковая картина абдоминального туберкулеза / Н.К. Мойдунова, Г.К. Турдумамбетова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2017; № 6 (часть 1): 111–113.
7. Зозуля, М.Ю., Воротынцева, Н.С. Комплексная лучевая диагностика абдоминальных проявлений туберкулезной инфекции у детей // Человек и его здоровье. – Курск. – 2016; № 3: 5–11.
8. Malik, A., Saxena, N.C. Ultrasound diagnosing abdominal tuberculosis / A. Malik, N.C. Saxena // Abdominal imaging. – 2003; 28(4): 574–579. – Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31565799/ (accessed 30.05.2022)
9. Логунова, М.А., Егорова, Д.С. Изменения органов брюшной полости и почек, определяемые методом ультразвуковой диагностики у детей с туберкулезом органов дыхания / М.А. Логунова [и др.] // Forcipe. – 2021; 4(S1): 934–935.
10. Змитрович, О.А. Ультразвуковая диагностика в цифрах: справочно-практическое руководство / О.А. Змитрович. – 2 изд. – СПб.: СпецЛит; 2014. – 87 с.

ULTRASOUND CHANGES OF INTERNAL ORGANS IN CHILDREN WITH DIFFERENT COURSE OF TUBERCULOSIS INFECTION

Yarovaya Yu.A.[1], Lozovskaya M.E.[1], Pobezhimova Yu. A. [2], Vasilyeva E.B.[1], Klochkova L.V.[1], Stepanov G.A.[1], Motov I.U. [1]

[1] St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation,
[2]City Children's Infectious Hospital № 3,
Saint-Petersburg, Russian Federation

In order to identify sonographic pathology of internal organs, 190 children aged 8 months-14 years with tuberculosis infection were examined on the basis of St. Petersburg Children's Infectious Hospital No. 3 for 2019–2022. According to the diagnostic results, the patients were divided into observation groups: 1 – 90 children with active tuberculosis; 2 – 50 children with post–tuberculosis changes; 3 – 50 children with latent tuberculosis infection. The method of ultrasound diagnostics revealed functional, reactive and pathological changes in internal organs in the absence of clinical manifestations. In patients of group 1, ultrasound changes were diagnosed more often: liver – 41.1±5.2 % of cases (in group 3 – 36.0±6.8 %, in group 2 – 18.0±5.4 %, $p<0.05$); gallbladder – 75.6±4.5 % of cases (in group 3 – 60.0±6.9 %, in group 2 – 56.0±7.0 %); pancreas – 14.5± 3.7 % of cases (in group 2 – 6.0±3.4 %, $p<0.05$, in group 3 – 4.0±2.8 %), spleen – 17.8±4.0 % of cases (in group 2 – 6.0±3.4 %, $p<0.05$, in group 3 2.0±2.0 %, $p<0.05$). Kidney changes did not differ statistically significantly and amounted to 7.8±2.8 %, 12.0±4.6 % and 6.0±3.4 % in groups 1, 2 and 3, respectively.

Keywords: children, tuberculosis infection, ultrasound examination, internal organs.

Поступила 12.07.2023

МЕДИЦИНСКАЯ ГЕНЕТИКА

УДК 616-076.5:575

ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ)

Головатая Е.И., Требка Е.Г.

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

Резюме. В статье кратко рассмотрены основные вехи применения цитогенетических методов в клинической практике (стандартное кариотипирование, флуоресцентная гибридизация in situ, хромосомный микроматричный анализ). На примере частных случаев показаны особенности работы цитогенетиков и клинических генетиков в настоящее время.

Ключевые слова: стандартное кариотипирование, флуоресцентная гибридизация in situ, хромосомный микроматричный анализ.

Микроскопические методы изучения хромосом применялись с конца XIX века. Соединение цитологического наблюдения хромосом с генетическим анализом сегрегации и сцепления генов привело к рождению цитогенетики. Термин «цитогенетика» был введен Саттоном в 1903 году. Цитогенетика является разделом генетики, изучающим закономерности наследственности во взаимосвязи со строением и функциями органоидов, в особенности хромосом. Медицинская цитогенетика изучает связь изменений хромосом с патологией у человека.

Визуальное исследование фиксированных окрашенных митотических хромосом. На протяжении первой половины XX века генетические исследования в основном ограничивались видами растений и животных. В конце XIX века первые оценки количества хромосом в клетках человека варьировали от 16 до 38. В начале 1920-х годов Painter пришел к выводу, что правильное число хромосом у человека составляет 48. В течение следующих 33 лет по меньшей мере 40 исследований подтвердили диплоидное число 48, пока Tjio and Levan в 1956 году не показали, что правильное число – 46 [1]. От утверждения о 48 хромосомах у человека до установления правильного количества потребовалось более 30 лет. За это время были разработаны методические подходы, позволяющие получать препараты хорошего качества на материале разных тканей. Хромосомы окрашивались равномерно, отсутствовала индивидуальная дифференцировка хромосом (рис.1). Их можно было

посчитать, т.е. выявить количественные аномалии. Была принята первая номенклатура хромосом, согласно которой все хромосомы были разделены на несколько групп по их размеру и форме, благодаря чему стало возможным и выявление некоторых структурных аномалий. В 1959 г. были проведены первые клинико-цитогенетические исследования, в результате которых установлена хромосомная природа клинически уже хорошо известных синдромов Дауна, Шерешевского-Тернера и Клайнфельтера. Оглядываясь назад, можем сказать, что это был самый спокойный, идеалистический период в развитии цитогенетики. Патологий было не много, они имели четкие клинические проявления, интерпретация результатов анализов была легко понятна клиническим врачам.

В Беларуси, в г. Минске в 1967 году была открыта лаборатория тератологии и медицинской генетики, а первое цитогенетическое исследование выполнили уже в 1968 году. Учитывая организаторские и технические проблемы, медленное распространение информации, можно сказать, что в Беларуси очень быстро стали применяться передовые на те времена достижения цитогенетики. Исследования проводили на материале абортусов, а также на лимфоцитах периферической крови у живорожденных. В том же году установили и первую хромосомную патологию (47, XXY – синдром Клайнфельтера) (архив генетической лаборатории ГУ РНПЦ «Мать и дитя»). В 1969 году открыт первый в Беларуси медико-генетический кабинет (г. Минск).

Рисунок 1 – Стандартное кариотипирование, равномерное окрашивание, x10, x100

Следующим важным этапом в развитии цитогенетики является появление дифференциального окрашивания хромосом. Впервые дифференциальную окраску (Q-окраска) выполнили Caspersson et al в 1970 году. В последующие годы появилось еще несколько окрасок, с помощью которых можно идентифицировать хромосомы [1]. В настоящее время наиболее распространена G-окраска (GTG-banding), при которой выявляется специфичная для каждой хромосомы структурная дифференцировка по чередованию светлых и темных сегментов (рис. 2). Поскольку при окрашивании данным методом каждая хромосома имеет свой уникальный рисунок, то можно выявить разные структурные аномалии, как сбалансированные, так и несбалансированные: транслокации, инверсии, делеции, дериватные хромосомы и т.д. [2, 3]. Использование дифференциального окрашивания показало большое разнообразие хромосомных аберраций, большинство из которых являются уникальными. Уже в 1973-м году (фантастически быстро!) начали использовать дифференциальную окраску в Беларуси. Впервые в 1974 году выписана сбалансированная транслокация с указанием бэндов (t(2;4)(q21;q33)) согласно

Международной цитогенетической номенклатуре ISCN (архив генетической лаборатории ГУ РНПЦ «Мать и дитя»).

Рисунок 2 – Стандартное кариотипирование, GTG-banding, x10, x100

Метод исследования оставался прежним – стандартное кариотипирование. Он заключался в визуальном исследовании хромосом, в результате которого устанавливали кариотип – совокупность морфологических особенностей полного хромосомного набора, свойственного клеткам одного организма данного вида.

В 1966 г. Steel M. и Breg W. впервые показали возможность определения кариотипа плода в препаратах культуры клеток амниотической жидкости [4]. В мировую клиническую практику пренатальная диагностика вошла в конце 70-х годов – по клеткам амниотической жидкости, а во второй половине 80-х годов – по клеткам биоптата ворсин хориона. В Беларуси инвазивная пренатальная цитогенетическая диагностика появилась лишь в 1989 году с созданием Республиканского медико-генетического центра (г. Минск). Таким образом, в РБ на создание службы медико-генетической помощи понадобилось 15 лет.

К середине 80-х годов в мире медицинская генетика оформилась как самостоятельное направление в медицине, оформились и различные направления внутри самой медицинской генетики. Внутри лабораторной медицины также появилось особое направление – клиническая лабораторная генетика, где базовыми были цитогенетические исследования. Количество цитогенетических анализов росло экспоненциально и стало очевидно, что разрешающая способность существующего цитогенетического метода недостаточна для выявления предполагаемой хромосомной патологии.

Визуальное исследование конкретных участков ДНК. В 1980 году появился новый метод исследования – флуоресцентная гибридизация in situ (FISH). Метод основан на использовании в реакции гибридизации in situ различных флуоресцентно меченых ДНК-зондов (клонированных фрагментов определенных ДНК-локусов), которые в фиксированных препаратах связываются со строго определенными (комплементарными им) районами хромосом. Кариотип этим методом не устанавливается. Однако если с помощью стандартного кариотипирования можно выявить перестройки размером более 5–10 млн п.н., то с помощью метода FISH – в 100 раз меньшего размера, т.е. этим методом можно диагностировать

микроперестройки, которые не видны при анализе клеток методом стандартного кариотипирования.

Отличительной чертой данного метода является то, что исследуются не хромосомы как таковые, а отдельные участки ДНК, к которым комплементарны зонды. Поэтому методом FISH можно анализировать любые клетки вне зависимости от того, находятся они в стадии деления или нет. В клинической цитогенетике наиболее распространено использование точечных зондов (локусспецифические, субтеломерные, центромерные), следовательно, результат, полученный этим методом, будет говорить только о присутствии или отсутствии участков ДНК в геноме пациента, к которым комплементарны зонды. Поэтому использование метода FISH требует предположений о природе и местоположении аберрации, т.к. дает информацию только в зависимости от используемых зондов. Метод FISH в Беларуси начал выполняться еще в 90-е годы XX века в рамках научных исследований, а в клиническую практику внедрен в 2011 году. В РБ FISH используется в основном для диагностики микроделеционных синдромов, уточнения природы структурных перестроек и мозаицизма и выполняется как на лимфоцитах периферической крови, так и на клетках амниотической жидкости и биоптата ворсин хориона.

Возможности и достижения сочетания стандартного кариотипирования и метода FISH подвели прочный фундамент для их использования в работе клинических генетиков и генетических консультантов. Однако с увеличением количества обследованных пациентов росло и количество случаев с клинически явной хромосомной патологией, но не обнаруживаемой традиционными цитогенетическими методами. Существующие методы не отражали весь спектр возможных вариабельностей генома, требовались новые методы с более высокой разрешающей способностью.

Программный анализ ДНК всего генома. В 90-е годы прошлого века появился молекулярно-цитогенетический метод исследования хромосом – сравнительная геномная гибридизация. Это технология исследования всего генома на предмет вариации числа копий отдельных его участков. В настоящее время в клинической генетике наибольшее распространение получило дальнейшее развитие этого метода – хромосомный микроматричный анализ (array CGH, aCGH). Array CGH позволяет диагностировать анеуплоидии и микроструктурные хромосомные аномалии одномоментно во всех хромосомах (рис. 3). Объектом исследования является ДНК, что дает возможность анализировать любую ткань, содержащую ДНК. Кариотип данным путем не устанавливается, проводится только количественный анализ участков хромосом. Array CGH неэффективен для некоторых регионов хромосом (центромерные, гетерохроматиновые районы, p-плечи акроцентрических хромосом), сбалансированных перестроек, а также имеет ограниченную значимость в случаях мозаицизма. Этот метод требует дорогостоящего оборудования и реагентов. Он достаточно автоматизирован, менее субъективен, первичная обработка результатов проводится с помощью программного обеспечения. Существует возможность настройки платформы для концентрации зондов в области, представляющей интерес. С помощью платформ, включающих SNP-зонды (SNP array) можно обнаруживать участки потери гетерозиготности.

Рисунок 3 – Хромосомный микроматричный анализ

Разрешающая способность aCGH (10–200 тыс п.н.) выше по сравнению со стандартным кариотипированием, особенно это важно для выявления синдромов субмикроскопических делеций/дупликаций и для оценки предположительно сбалансированных транслокаций de novo. К настоящему времени накоплен огромный материал по клинической значимости различных находок, созданы базы данных и хромосомный микроматричный анализ прочно вошел в клиническую практику [5]. Array CGH в настоящее время широко используется в мире. Это основной метод для диагностики хромосомных нарушений у пациентов с расстройствами психического развития, аутизмом, нарушениями развития нервной системы и/или врожденными аномалиями [6]. Впервые хромосомный микроматричный анализ в клинической генетике в Беларуси выполнили в 2019 году, но до настоящего времени проведено исследование менее 100 образцов. К сожалению, этот метод так и не вошел в клиническую практику в РБ, что сказывается на уровне и эффективности работы медико-генетической службы. Основным цитогенетическим методом до настоящего времени является стандартное кариотипирование с использованием G-окраски.

Усложнение цитогенетической интерпретации. Развитие цитогенетических методов исследования привело к колоссальному увеличению количества выявляемых хромосомных перестроек. Произошло фантастическое увеличение объема информации: если с помощью стандартного кариотипирования с рутинным окрашиванием устанавливали десятки разных аберраций, с использованием дифференциального окрашивания – сотни, то хромосомным микроматричным анализом – уже тысячи. Выявляемые перестройки стали более мелкими, их стало больше, интерпретация – сложнее.

В 70–80-е годы при использовании стандартного кариотипирования с равномерным окрашиванием, а позже и с дифференциальным клиническим врачам достаточно было только цитогенетического заключения. В последующие годы даже при дифференциальном окрашивании ряд изменений стало невозможно правильно интерпретировать, не зная задействованные в перестройке гены и их функции (AZFгены на Y-хромосоме, XIST на X-хромосоме и т.д.). Особенно очевидно это проявилось при интерпретации результатов aCGH. Так как в настоящее время известно точное расположение практически всех генов внутри хромосом, то изменения числа копий участков хромосом, выявленные при aCGH, включают информацию

и о содержащихся в них генах. Иными словами, цитогенетическая интерпретация становится невозможной без знаний генной патологии. К настоящему времени накоплен огромный опыт, созданы электронные базы, но тем не менее при использовании aCGH выявляются изменения с неизвестной клинической значимостью. Учитывая сложность выдаваемой информации этим методом, интерпретация возможна только с использованием специализированных ресурсов клинической генетической информации (ClinVar, Decipher, OMIM и др.).

Таким образом, если вначале диагностическая интерпретация цитогенетических анализов, как правило, у врачей не вызывала никаких проблем в силу малого количества аберраций и хорошо описанных соответствующих им клинических синдромов, то интерпретация результатов современных цитогенетических методов требует иных диагностических навыков и диагностической культуры. Проиллюстрируем это на следующих примерах.

- *Выявленное изменение, как таковое, автоматически не объясняет клиническую картину.*

Пример. У пациента с дополнительной маркерной хромосомой (mar) наблюдалась тяжелая олигоастенотератозооспермия [7]. Mar оказалась производным 15-й хромосомы размером 3,6 млн п.н., включал 18 генов, в том числе ген POTE B, который экспрессируется в семенниках человека, и дупликация этого гена может объяснить особенности спермограммы пациента. Причина найдена и можно выписывать заключение? Но у пациента есть брат с такой же хромосомной аберрацией, но с нормальным сперматогенезом. Так связана ли выявленная хромосомная аберрация с бесплодием пациента? Потенциальное влияние mar на предрасположенность к бесплодию зависит также от других параметров, таких как генетический фон пациентов. А это уже не генетика, это – геномика. Это абсолютно другой уровень работы.

- *Хромосомный статус лимфоцитов не обязательно отражает хромосомный статус других тканей человека.* Это следует учитывать, так как часто мы видим клинические проявления в других тканях, а не в крови. Врач-генетик обязательно должен иметь в виду соматические генетические изменения.

Пример 1. Монозиготные близнецы наблюдались в течение 30 лет и характеризовались дискордантным фенотипом. Но кариотипы лимфоцитов крови у них установлены нормальные. У одной из девочек была задержка физического и интеллектуального развития, левосторонняя гемигипоплазия тела с несоответствием длины ног, глубокая глухота слева из-за порока развития внутреннего уха, зубные аномалии преимущественно слева, врожденная кривошея вследствие аномалии Клиппеля-Фейля, сколиоз, вывих левого бедра и особенности левой руки и ноги. Первоначально предполагалось наличие синдрома Сильвера-Рассела; однако в 4 года было решено провести цитогенетическое исследование иных тканей пациентки. Кариотипирование фибробластов кожи выявило мозаицизм по кольцевой 13-й хромосоме: 13,3 % с левой стороны тела, 2,7 % – с правой [8].

Пример 2. В семье родились трое детей с признаками синдрома кошачьего крика. Хромосомный анализ методами стандартного кариотипирования и aCGH выявил характерную для синдрома кошачьего крика терминальную делецию хромосомы 5, а кроме этого, терминальную дупликацию участка 19 хромосомы, что свидетельствует о несбалансированной транслокации между 5 и 19 хромосомами. Итак, в семье трое детей с одинаковой сложной хромосомной перестройкой. Невероятная ситуация для случайного события. Логично предположить, что один из родителей является

носителем сбалансированной реципрокной транслокации. Но цитогенетические исследования культивированной периферической крови и фибробластов кожи родителей патологии не выявили. Поиск патологии был продолжен на другом материале (некультивированная кровь, фибробласты кожи, буккальный эпителий, сперма) различными методами (FISH интерфазных клеток, aCGH). И вот такой подход привел к выявлению в сперме отца низкоуровневого мозаицизма по такой же несбалансированной хромосомной аномалии, как у детей [9].

- *Правильность постановки диагноза зависит от выбора пути диагностического поиска генетиком.* В настоящее время существует несколько методов с целью выявления хромосомных аномалий. Они отличаются между собой не только по разрешающей способности, но и по типам выявляемых перестроек.

Пример. Ребенок родился у молодых родителей от первой беременности, наблюдались лицевые дисморфии, врожденный порок сердца. Ребенок развивался с задержкой психо-речевого развития. Клинический симптомокомплекс, наблюдаемый у ребенка, частично перекрывался с фенотипом пациентов с синдромом Вольфа-Хиршхорна (моносомия по короткому плечу четвёртой хромосомы). По результатам цитогенетического исследования лимфоцитов периферической крови ребенка установлен нормальный кариотип 46, XY, что исключило крупные хромосомные перестройки с участием региона 4p16.3. Учитывая предполагаемую хромосомную природу заболевания, был выполнен хромосомный микроматричный анализ. В результате выявлены терминальная делеция генетического материала участка короткого плеча хромосомы 4 размером 3,8 Mb и дупликация генетического материала терминального участка короткого плеча 11 хромосомы размером 3,2 Mb. Данные результаты были подтверждены альтернативным методом – FISH. Наличие такой перестройки у ребенка возможно является следствием носительства сбалансированной транслокации у родителей. Однако расположение и небольшой и практически равный размер участков хромосом, задействованных в транслокации, приводит к низкой вероятности выявления перестройки методом стандартного кариотипирования. Кариотипы родителей были в норме. Хромосомный микроматричный анализ не проводили вследствие его неэффективности в выявлении сбалансированных перестроек. Методом FISH у отца была выявлена ранее предсказанная сбалансированная реципрокная транслокация между четвёртой и одиннадцатой хромосомами [10].

Этими примерами проблема имплементации цитогенетических данных в клиническую практику не исчерпывается. Например, у носителей сбалансированных хромосомных перестроек, несмотря на отсутствие клинических проявлений, может наблюдаться ряд репродуктивных проблем: от бесплодия до рождения ребенка с хромосомной болезнью. При медико-генетическом консультировании носителей сбалансированных хромосомных перестроек генетик должен знать особенности поведения измененных хромосом в гаметогенезе и на этом основании говорить о прогнозе беременности. Интерпретация пренатальных цитогенетических данных также имеет свои особенности, так как, как правило, исследуются экстраэмбриональные ткани и часто отсутствуют фенотипические признаки.

Появление и комбинирование между собой современных методов исследования привело не только к расширению количества выявляемых изменений, но даже к установлению новых типов сложных хромосомных перестроек, заключающихся в множестве изменений в одной или сразу в нескольких хромосомах. В 2011 году ввели новый термин – хромотрипсис (в дальнейшем появились и другие), который объясняет

механизм появления таких перестроек [11]. Более того, оказалось, что они стабильны в потомстве [12]. Эти перестройки вносят свой вклад в структуру хромосомных аберраций при множественных врожденных пороках развития [13, 14].

Внедрение в клиническую практику новых цитогенетических методов не означает автоматического изменения клинического мышления практикующих генетиков. Это требует изменения в системе подготовки врачей-генетиков. Медицинская генетика стала многопрофильной дисциплиной. Генетический компонент сейчас прослеживается практически во всех заболеваниях, и количество людей, которым требуется генетическое консультирование, огромно.

Цитогенетика не может существовать изолированно от других областей лабораторной и клинической генетики. В то же время цитогенетика является отдельной областью лабораторной медицины и необходимо проводить профессиональную подготовку специалистов цитогенетиков наравне с клиническими генетиками, так как качественно хороший уровень работы медико-генетической службы предполагает их тесное сотрудничество.

Заключение. Цитогенетика с момента своего появления до настоящего времени прошла огромный путь развития и продолжает динамично развиваться. История цитогенетики человека отмечена появлением новых технологий, которые каждый раз приводили к открытию растущего числа более мелких хромосомных аберраций, связанных с болезнями. Современные молекулярные-цитогенетические методы теперь способны выявлять хромосомные аберрации на уровне последовательности ДНК. Цитогенетика принципиально изменилась: интерпретация цитогенетических данных требует глубоких знаний генетики как от цитогенетиков, так и клинических генетиков. А это, в свою очередь, требует не только качественной профессиональной начальной подготовки, но и постоянного повышения своего уровня путем участия в обучающих семинарах, мастер классах и т.д.

Литература

1. Ferguson-Smith, M.A. History and evolution of cytogenetics / M.A. Ferguson-Smith // Mol Cytogenet. – 2015. – Vol 8:19. – doi:10.1186/s13039-015-0125-8.

2. Gardner, R.J.M. Chromosomal abnormalities and genetic counseling / R.J.M. Gardner, D.J. Amor. – 5th ed. – New York ; Oxford : Oxford Univ. Press, 2018. – 1268 p.

3. Gersen, S.L. The principles of clinical cytogenetics / S.L. Gersen, M.B. Keagle. – 3rd ed. – USA : Springer, 2013. – 569 p.

4. Steele, M.W. Chromosome analysis of human amniotic-fluid cells / M.W. Steele, W.R. Breg // Lancet. – 1966. – Vol. 1, № 7434. – P. 383–385. – doi: 10.1016/s0140-6736(66)91387-0.

5. South, S.T. ACMG Standards and Guidelines for constitutional cytogenomic microarray analysis, including postnatal and prenatal applications: revision 2013 / S.T. South [et al.] // Genet Med. – 2013. – Vol. 15, № 1. – P. 901–909. – doi: 10.1038/gim.2013.129.

6. Silva, M. European guidelines for constitutional cytogenomic analysis / M. Silva [et al.] // Eur J Hum Genet. – 2019. – Vol. 27, № 1. – P. 1–16. – doi: 10.1038/s41431-018-0244-x.

7. Guediche, N. Array comparative genomic hybridization analysis of small supernumerary marker chromosomes in human infertility / N. Guediche [et al.] // Reprod Biomed Online [Electronic resource]. – 2012. – Vol. 24, № 1. – P. 72–82. – Mode of access: doi: 10.1016/j.rbmo.2011.08.014.

8. Chanes, B. Lessons from a 30 year follow-up of monozygotic twins with discordant phenotype due to a ring 13 chromosomal mosaicism in one of them / B. Chanes, M. Arriaza, Y. Lacassie // Am J Med Genet A. – 2021. – Vol 185, № 4. – P. 1242–1246. – doi:10.1002/ajmg.a.62074.

9. Alkaya, D.U. Three Offspring with Cri-du-Chat Syndrome from Phenotypically Normal Parents / D.U. Alkaya, B. Karaman, B. Tuysuz // Mol Syndromol. – 2020. – Vol. 11, № 2. –P. 97–103. – doi:10.1159/000506892.

10. Головатая, Е.И. Проблемы выявления криптической транслокации t(4;11)(p16.3;p15.4) / Е.И. Головатая [и др.] // Геномная медицина в пренатальной диагностике, генетическом паспорте и в генной терапии. Сборник научных трудов. – 2020. – С. 22–26.

11. Stephens, P.J. Massive Genomic Rearrangement Acquired in a Single Catastrophic Event during Cancer Development / P.J. Stephens [et al.] // Cell. – 2011. – Vol. 144. – P. 27–40. – doi:10.1016/j.cell.2010.11.055.

12. Bertelsen, B. A germline chromothripsis event stably segregating in 11 individuals through three generations / B. Bertelsen [et al.] // Genetics in medicine. – 2016. – Vol. 18, № 5. – P. 494–500. – doi:10.1038/gim.2015.112.

13. Weckselblatt, B. Unbalanced translocations arise from diverse mutational mechanisms including chromothripsis / B. Weckselblatt, K.E. Hermetz, M.K. Rudd // Genome Research. – 2015. – Vol 25, № 7. – P. 937–947. – doi: 10.1101/gr.191247.115.

14. de Pagter, M.S. Chromothripsis in healthy individuals affects multiple protein-coding genes and can result in severe congenital abnormalities in offspring / M.S. de Pagter [et al] // Am J Hum Genet. – 2015. – Vol 96, № 4. – P. 651–656. – doi: 10.1016/j.ajhg.2015.02.005.

CYTOGENETIC STUDIES IN CLINICAL PRACTICE (LITERATURE REVIEW AND OWN DATA)

Golovataya E.I., Trebka E.G.

State institution «Republican Scientific and Practical Centre «Mother and Child», Minsk, Republic of Belarus

The article briefly reviews the main milestones in the use of cytogenetic methods in clinical practice (standard karyotyping, fluorescence in situ hybridization, chromosomal microarray analysis). Using the example of special cases, the features of the work of cytogeneticists and clinical geneticists at the present time are shown.

Keywords: standard karyotyping, fluorescence in situ hybridization, chromosomal microarray analysis.

Поступила 09.10.2023

УДК 616-053.13-076.5:575

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ)

Головатая Е.И.[1], Требка Е.Г.[1], Демидкова О.Н.[2], Голубева С.В.[1,3]

[1] Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
[2] Многопрофильный центр «Лодэ»,
[3] Центр вспомогательной репродукции «Эмбрио»,
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Представлен обзор современных возможностей пренатальной цитогенетической диагностики в первом и втором триместрах беременности. Рассмотрены методы и материал, используемый для исследования, особенности

интерпретации результатов. Представлены собственные данные по результатам кариотипирования клеток амниотической жидкости и биоптата ворсин хориона.

Ключевые слова: амниотическая жидкость, биоптат ворсин хориона, кариотип.

Введение. Пренатальное цитогенетическое исследование является единственным подходом для пренатального выявления хромосомных заболеваний у плода. Материал для исследования (клетки биоптата ворсин хориона/плаценты, амниотической жидкости или пуповинной крови плода) получают при инвазивной процедуре (биопсия ворсин хориона/плаценты, амниоцентез, кордоцентез). Пренатальная цитогенетическая диагностика может проводиться во всех триместрах беременности. В зависимости от материала различаются методические подходы и интерпретация полученных результатов. В данной статье рассматриваются материал для анализа, методы исследования, особенности интерпретации результатов.

Основная часть. В настоящее время существует целый ряд подходов для исследования как генетического материала плода, так и экстраэмбриональных тканей с целью выявления хромосомных заболеваний у плода. К ним относятся исследование ДНК «плода» из кровотока матери (NIPT), преимплантационное генетическое тестирование (PGT), пренатальная цитогенетическая диагностика – пренатальное исследование клеток ворсин хориона/плаценты, амниотической жидкости, пуповинной крови плода. Эти подходы различаются по материалу исследования, срокам беременности, методам анализа, диагностической значимости.

В первых двух подходах (NIPT, PGT) исследуется ДНК, и поэтому используются молекулярно-генетические или молекулярно-цитогенетические методы.

Исследование ДНК «плода» по кровотоку матери относится к скринирующим подходам и в зависимости от полученных результатов может быть рекомендована пренатальная диагностика.

Преимплантационное тестирование проводится до наступления беременности (до переноса эмбриона в матку). Материалом, как правило, являются клетки трофоэктодермы бластоцисты (экстраэмбриональный материал), которые можно проанализировать с точки зрения наличия как количественных, так и структурных хромосомных аномалий. Данная методика используется только в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) для определения очередности переноса эмбрионов в матку, давая приоритет эмбрионам с лучшими шансами на имплантацию и развитие и таким образом повышая эффективность ВРТ. После проведения PGT, особенно с целью поиска количественных хромосомных аномалий, и в случае переноса эмбриона в матку и наступления беременности рекомендуется рассмотреть возможность проведения пренатальной диагностики для подтверждения результатов анализа [1]. Доля аномальных эмбрионов по числовым абберациям хромосом, как правило, значительна, зависит от ряда факторов и находится в прямой зависимости от возраста женщины. Так, по данным центра «Лодэ» (г. Минск) и центра вспомогательной репродукции «Эмбрио», из 172 эмбрионов (получены в 57 циклах биопсии), проанализированных с целью тестирования на количественные хромосомные аномалии, к нормальным отнесены 65 (37,8 %), аномальным – 99 (57,5 %), мозаичным – 8 (4,7 %). Доля нормальных эмбрионов уменьшалась с увеличением возраста женщины: в возрастной группе до 35 лет она составила 55,9 %, в группе 35–40 лет – 39,1 %, после 45 лет – 19,5 %.

Пренатальная диагностика является диагностическим методом, она может проводиться во всех триместрах беременности. В настоящее время в пренатальной

диагностике используется ряд методов, отличающихся, в частности, разрешающей способностью. К одним из основных относится *стандартное кариотипирование*, при котором проводится анализ числа и структуры митотических хромосом (рис. 1). Стандартное кариотипирование является единственным методом, позволяющим устанавливаеть кариотип – совокупность *морфологических* особенностей полного хромосомного набора. При данном методе анализируются только делящиеся клетки и при исследовании большинства тканей требуется проводить этап культивирования, что существенно удлиняет время исследования. Исключением являются ткани, обладающие высокой митотической активностью в момент взятия материала (например, клетки трофобласта ворсин хориона).

Рисунок 1 – Кариотип 47,XX,+21, стандартное кариотипирование, GTG-banding, x10, x100

В зависимости от исследуемых клеток, применяемых методических приемов и реагентов длительность анализа составляет от нескольких дней до нескольких недель.

Метод стандартного кариотипирования позволяет выявить все типы хромосомных аномалий у человека. Но разрешающая способность стандартного кариотипирования составляет 5–10 млн п.н. Аберрации хромосом меньшего размера данным методом не выявляются.

В Республиканском научно-практическом центре «Мать и дитя» (г. Минск) стандартное кариотипирование является основным методом пренатального цитогенетического исследования (таблица). Частота выявляемых патологий зависит от показаний для исследования, а не от материала, на котором проводится анализ. Именно этим объясняется большее количество выявленных по клеткам биоптата ворсин хориона (БВХ) (1 триместр) по сравнению с клетками амниотической жидкости (2 триместр) таких хромосомных аномалий как трисомия 13 и 18, триплоидии. При наличии этих патологий у плода, как правило, при ультразвуковом исследовании (УЗИ) выявляются множественные пороки развития у плода, что и является основанием для проведения инвазивной пренатальной диагностики.

Таблица – Структура хромосомной патологии, выявленной при кариотипировании клеток амниотической жидкости, биоптата ворсин хориона и плаценты за 1996–2022 гг.

Тип патологии	Амниотическая жидкость N=64391	Биоптат ворсин хориона N=6812	Биоптат ворсин плаценты N=907
Трисомия 21	1110	593	28
Трисомия 18	195	255	12
Трисомия 13	86	117	6
Другие трисомии	81	29	–
Триплоидии	52	80	11
Количественные аномалии половых хромосом	319	160	12
Несбалансированные перестройки	202	55	2
Сбалансированные транслокации и инверсии	573	62	5
Всего	2618	1351	76

Метод *флуоресцентной гибридизации in situ (FISH)* может выполняться как на интерфазных (и тогда нет необходимости культивировать клетки in vitro), так и на метафазных клетках. Метод FISH применяется для диагностики микроделеционных синдромов, уточнения типов структурных перестроек, быстрой диагностики на анеуплоидии. В последнем случае используются флуоресцентные зонды на ограниченное количество хромосом, обычно на 13, 18, 21 и половые хромосомы. Результат, полученный этим методом, не идентичен кариотипу плода, а отражает присутствие (или отсутствие) тех хромосом или локусов хромосом, ДНК-зонды на которые были использованы.

В РНПЦ «Мать и дитя» метод FISH выполняется дополнительно к стандартному кариотипированию в случае подозрения у плода микроделеционных синдромов, уточнения структурных хромосомных перестроек или мозаицизма. За период 2011–2022 гг выполнено 106 исследований FISH при проведении пренатальной диагностики на клетках амниотической жидкости и БВХ. Показаниями к проведению анализа были следующие: диагностика микроделеционных синдромов (48 %), установление природы структурных перестроек (33 %), определение маркерной хромосомы (17 %), исследование на мозаицизм (2 %). Среди микроделеционных синдромов наиболее часто выполнялось исследование на синдром Ди Джорджи (подтвердился в 7 случаях из 44). В 35 случаях анализ проводился с целью установления типа структурной перестройки (пример на рис. 2). Аберрации были разнообразные, для каждого случая индивидуально подбирались ДНК-зонды, за исключением диагностики синдрома Паллистера-Киллиана (подтвердился в 6 случаях из 7).

Рисунок 2 – Хромосомы 20 при: а – стандартное кариотипирование, GTG-banding, x10, x100; б – FISH, ToTelVysionMulti-Color mix 15, Abbot Mol. (46,XY,der(20).ish i(20)(q10)(20QTel14++,20PTel18-)

Сравнительная геномная гибридизация на основе микрочипов (хромосомный микроматричный анализ, aCGH) является современным высокоразрешающим молекулярно-цитогенетическим методом для обнаружения более тонких несбалансированных хромосомных аномалий. Это особенно важно для выявления синдромов субмикроскопических делеций/дупликаций. Основной проблемой остается интерпретация результатов, полученных методом aCGH. Объектом исследования является ДНК, а не хромосомы, с помощью этого метода происходит анализ всего генома, но кариотип не устанавливается. Следовательно, несмотря на высокую разрешающую способность этим методом не выявляются сбалансированные хромосомные перестройки.

Использование aCGH требует обязательного проведения пре- и посттестового консультирования, где объясняются достоинства и недостатки данного метода, вероятность получения результатов с неизвестной значимостью и т.д. Хромосомный микроматричный анализ за счет высокой разрешающей способности (в зависимости от варианта – от 1–2 млн п.н. до 0,2–50 тыс п.н.) рекомендуется использовать при выявлении пороков развития плода при УЗИ, толщине воротникового пространства ≥3,5 мм [2, 3, 4]. В РНПЦ «Мать и дитя» данный метод в пренатальной диагностике не используется.

Пренатальная цитогенетическая диагностика по клеткам биоптата ворсин хориона. Уже в 1960-х и 1970-х годах были проведены исследования, которые показали возможность получения клеток БВХ с целью проведения генетического анализа на раннем сроке беременности. С тех пор достигнут значительный прогресс как в разработке методов взятия материала, так и методических подходах работы с клетками БВХ.

К настоящему времени биопсия ворсин хориона в первом триместре беременности прочно вошла в клиническую практику. Во многих клиниках она стала ведущим инвазивным методом в связи с явными преимуществами перед амниоцентезом в длительности получения цитогенетического результата и сроках обследования.

В РНПЦ «Мать и дитя» успешность получения ворсин хориона при трансабдоминальной аспирации ворсин хориона составляет 99 %, результативность получения кариотипа – 97–99 %.

Полученное количество материала оценивается визуально. Ворсины имеют характерный вид небольших ветвящихся образований (рис. 3).

Рисунок 3 – Ворсины хориона [5]

Взятый материал обычно представляет собой смесь ворсин хориона, материнской децидуальной ткани и крови. Обязательным этапом является отбор ворсин хориона от материнского материала, что минимизирует риск получения ложноотрицательного результата, особенно при исследовании длительной культуры клеток биоптата ворсин.

Ворсины хориона неоднородны и состоят из нескольких слоев:

- внешний гормонально активный синтиотрофобласт;
- цитотрофобласт – средний слой, дающий начало синтиотрофобласту;
- внутренний мезодермальный слой, содержащий кровеносные капилляры для обмена кислородом и питательными веществами (рис. 4) [6].

Рисунок 4 – Строение ворсин хориона [6]. B – выросты ворсин, C – цитотрофобласт, S – синтиотрофобласт, M – мезенхимальный слой

Клетки ворсинчатого хориона, доступные для цитогенетического анализа, имеют различное происхождение:

- клетки цитотрофобласта, дифференциация которого происходит на стадии морулы;
- клетки мезенхимы, которые дифференцируются из внутренней клеточной массы зародыша на стадии бластоцисты.

Для цитогенетического исследования достаточно 20 мг ворсин. Существует два подхода, отличающиеся разрешающей способностью и объектом исследования:

1. Прямой метод. В основе цитогенетического анализа хориальной ткани лежит высокая спонтанная пролиферативная активность цитотрофобластического слоя в первом триместре беременности и низкий митотический индекс децидуальной ткани. Это означает, что кариотипирование может быть проведено без предварительного

культивирования. Разные части ворсин хориона характеризуются различным количеством делящихся клеток: 16,2 % в мезенхиме и 61,1 % в клетках цитотрофобласта [7]. Длительность цитогенетического анализа таким методом составляет 2–3 дня. В связи с недостаточным качеством хромосом при использовании дифференциального окрашивания возможна диагностика только количественных или грубых структурных аномалий (рис. 5а). Впервые препараты из ворсин хориона, содержащие метафазные пластинки удовлетворительного качества, без использования культуры клеток были получены группой миланских исследователей во главе с G.Simoni в начале 80-х годов прошлого века. В последующие годы были предложены различные модификации метода, которые затрагивают все этапы обработки ворсин. Подсчет числа митозов на «прямых» и «полупрямых» препаратах показал, что при инкубации ворсин в течение 2–3 суток митотическая активность клеток цитотрофобласта выше, чем при 2- или 24-часовой инкубации. Это позволило предположить, что в момент биопсии клетки испытывают «шок», при котором нарушаются параметры клеточного цикла, и не вступают в митоз. В настоящее время чаще используется *полупрямой метод* [8] (короткая культура), предполагающий увеличение времени инкубации нативных ворсин в культуральной среде с питательными добавками до 24 или 48ч. Уровень спонтанных митозов в клетках хориона после 24 часового инкубирования повышается до 40 ‰, а в маточных клетках он составляет всего 0,05–0,08‰. Очевидно, что даже при попадании децидуальной ткани в биоптат, при такой частоте спонтанных митозов на «прямых» хромосомных препаратах опасность диагностической ошибки невелика [9].

Известно, что пролиферация клеток цитотрофобласта варьирует в зависимости от срока беременности, что, очевидно, связано с особенностями функций хориона и плаценты. С начала второго триместра до конца беременности митотическая активность клеток цитотрофобласта постепенно снижается, что сопровождается постепенным истощением цитотрофобластного слоя. Однако число митозов на «прямых» цитогенетических препаратах во втором и даже в третьем триместрах беременности, по мнению ряда авторов, вполне достаточно для кариотипирования.

2. Длительное культивирование, при котором объектом исследования являются клетки мезенхимального слоя ворсин. Растущие первичные культуры имеют гетерогенный клеточный состав с преимущественным ростом фибробластоподобных клеток мезенхимальной стромы ворсин, формирующих вытянутые одноядерные клетки. Клетки цитотрофобласта дают эпителиоподобные клетки. Большие многоядерные клетки, имеющие синтиотрофобластное происхождение, присутствуют на ранних стадиях культивирования, а затем исчезают. В культурах с преимущественным ростом таких клеток наблюдается большое количество тетраплоидов. Качество хромосомных препаратов хорошее, аналогичное препаратам амниотической жидкости (рис. 5б).

При контаминации материнским материалом возможно получение ложноотрицательного или ложноположительного результата.

Длительность кариотипирования зависит от используемых питательных сред, реагентов, методических приемов и варьирует от 5–7 дней до нескольких недель.

Рисунок 5 – Метафазные пластинки плода с кариотипом 47,XY,+13 в клетках ворсин хориона, полученные с помощью стандартного кариотипирования с использованием дифференциального окрашивания (х10, х100): а – полупрямой метод, б – длительное культивирование

Пренатальная цитогенетическая диагностика по клеткам амниотической жидкости. Во втором триместре беременности с середины 70-х годов с целью установления хромосомных болезней у плода начал использоваться амниоцентез – взятие амниотической жидкости из амниотической полости, окружающей плод. Впервые возможность определения кариотипа плода в препаратах культуры клеток амниотической жидкости, полученной при амниоцентезе, показали в 1966 г. Steel M. и Breg W. В 1967 г. Jacobson C. и Barter R. впервые в препаратах культуры клеток амниотической жидкости диагностировали у плода хромосомную аберрацию. Вслед за этой работой появилось много сообщений о пренатальной диагностике аберрантного кариотипа у плода.

В настоящее время амниоцентез, как правило, проводится на 16–20 неделях беременности.

Амниотическая жидкость в норме светло-желтая или слегка опалесцирующая в зависимости от количества содержащихся в ней клеток, являющихся основным источником диагностического материала [6, 10]. Микроскопическое исследование нормальной амниотической жидкости показало наличие клеток разных форм и размеров, что отражает их различное происхождение. На 16-й неделе беременности клеточная популяция состоит главным образом из слущенных клеток эктодермального происхождения: из эпителия амниона, эпидермиса кожи, а также эпителия потовых и сальных желез, ротовой полости, пищеварительного тракта и мочевыводящих путей. Так как на ранних стадиях развития зародыш заглатывает амниотическую жидкость, то теоретически при амниоцентезе в пробу могут попадать слущивающиеся эпителиальные клетки эндодермального происхождения из гортани, тонкого кишечника и трахеи. Число клеток в пробе амниотической жидкости широко варьирует не только на разных сроках беременности, но даже в разных пробах, взятых у пациента в одно и то же время. Число жизнеспособных клеток на единицу объема амниотической жидкости очень низкое в первом триместре беременности, увеличивается с 14-й по 20-ю неделю и затем уменьшается до конца беременности. По данным разных

авторов, на 16-й неделе беременности концентрация клеток в амниотической жидкости составляет от 2000 до 100000 клеток/мл, но лишь небольшая их часть обладает способностью к росту. В дополнение к уже упоминавшимся типам клеток во взятой амниотической жидкости могут быть клетки материнской и плодной крови, что связано с процедурой взятия материала (прохождение иглы через плаценту при амниоцентезе) и сроком беременности.

Во взятой амниотической жидкости нет спонтанно делящихся клеток, и для выполнения стандартного кариотипирования требуется культивирование клеток in vitro. После извлечения клеток из ткани или организма и помещения их в культуральную среду должны обеспечиваться все условия, которые клетки имели in vivo. Только в этом случае возможны выживание клеток и их пролиферация. На рост культур оказывают влияние различные факторы: условия культивирования (температура, уровень CO2), культуральная посуда, питательные среды.

Жизнеспособные клетки, присутствующие в образцах амниотической жидкости, прикрепляются к поверхностям культуральных сосудов и размножаются in vitro. Они дают начало первичным колониям с многочисленными делящимися клетками, которые являются непосредственными объектами для проведения цитогенетических исследований. Культуры клеток амниотической жидкости имеют гетерогенный состав. Различают, по крайней мере, три типа клеток, отличающихся по ростовым характеристикам, морфологии, жизнеспособности в культуре и клеточному циклу. Оптимальным для цитогенетических исследований является амниотический эпителий – активно пролиферирующий клон клеток, специфический для данной культуры.

Абсолютные пропорции различных типов клеток в амниотической жидкости точно не известны, однако распределение клональных типов в культуре образцов является следующим: 10 % фибробластоподобные, 25 % эпителиоподобные клетки и 65 % амниоциты [11]. Амниоциты доминируют в большинстве культур ко времени, когда используются для цитогенетического анализа. Разные типы клеток обладают различной жизнеспособностью в культуре и отличаются скоростью роста.

Длительность кариотипирования клеток амниотической жидкости, подобно длительной культуре клеток БВХ, зависит от используемых питательных сред, реагентов, методических приемов и варьирует от одной до нескольких недель.

Пренатальная цитогенетическая диагностика по клеткам пуповинной крови плода. В отличие от клеток БВХ и амниотической жидкости, которые в основном относятся к экстраэмбриональным структурам, клетки пуповинной крови плода относятся к истинным тканям плода. С точки зрения пренатальной цитогенетики, анализ является относительно простым, методически практически не отличаясь от кариотипирования клеток периферической крови живорожденных. Длительность исследования занимает 8–10 дней.

Кордоцентез (вязятие пуповинной крови) выполняется в сроке 20–22 недели, и он менее распространен по сравнению с амниоцентезом и биопсией ворсин хориона по акушерским причинам.

Исследование клеток пуповинной крови может использоваться при получении неоднозначного результата по клеткам амниотической жидкости или БВХ, а также при маловодии.

Интерпретация полученных результатов. При проведении пренатальной цитогенетической диагностики, как правило, анализируются клетки экстраэмбрионального происхождения: клетки амниотической оболочки (амниоциты),

трофобласта или мезенхимальной стромы ворсин. Исключением является пуповинная кровь плода – это истинная ткань плода. Заключение о кариотипе плода делается исходя из предположения об одинаковом хромосомном статусе клеток плодных и экстраэмбриональных тканей, так как все они происходят от одной зиготы. Однако клетки постоянно делятся, происходят ошибки, возникают клоны аномальных клеток, что благодаря процессам селекции может привести к выявлению нескольких клонов клеток с различным кариотипом в одной ткани или к разным кариотипам в разных тканях (мозаицизм). Такая ситуация приводит к проблемам при проведении медико-генетического консультирования по принятию решения о тактике ведения беременности. При интерпретации полученных результатов генетик должен учитывать тип анализируемой ткани (на каком этапе раннего эмбриогенеза происходит дифференцировка этой ткани), тип хромосомной перестройки, данные УЗИ, данные литературы по аналогичным случаям.

С учетом особенностей раннего эмбриогенеза более сложной является интерпретация результатов по клеткам БВХ. Следует помнить, что полученный при анализе результат говорит о хромосомном статусе только исследованных клеток и не исключает наличия клеток с другим хромосомным статусом в исследуемой или других тканях. В РНПЦ «Мать и дитя» расхождения между кариотипами трофобласта и мезенхимальной стромы ворсин наблюдались в почти 3 % образцов. В каждом случае решение о тактике ведения беременности принималось индивидуально. В некоторых случаях выполнялось дополнительное исследование (кариотипирование клеток амниотической жидкости или пуповинной крови плода).

Заключение. Пренатальная цитогенетическая диагностика может проводиться разными методами во всех триместрах беременности. Каждый из подходов имеет свои достоинства и недостатки, выбор метода и интерпретация полученных результатов должны выполняться генетиком с учетом комплекса данных.

Литература

1. Carvalho, F. ESHRE PGT Consortium good practice recommendations for the organisation of PGT / F. Carvalho [et al.] // Hum Reprod. Open. – 2020. – Vol. 2020, № 3. – P. hoaa021. – doi:10.1093/hropen/hoaa021.

2. Committee Opinion No.682: Microarrays and Next-Generation Sequencing Technology: The Use of Advanced Genetic Diagnostic Tools in Obstetrics and Gynecology // Obstet Gynecol. – 2016. – Vol. 128, № 6. – P. e262–268. – doi: 10.1097/AOG.0000000000001817.

3. Stosic, M. The Use of Chromosomal Microarray Analysis in Prenatal Diagnosis / M. Stosic, B. Levy, R. Wapner // Obstetrics and Gynecology Clinics of North America. – 2018. – Vol. 45, № 1. – P. 55–68. – doi: 10.1016/j.ogc.2017.10.002.

4. Armour, C.M. Practice guideline: joint CCMG-SOGC recommendations for the use of chromosomal microarray analysis for prenatal diagnosis and assessment of fetal loss in Canada / C.M. Armour [et al.] // J Med Genet. – 2018. – Vol. 55, № 4. – P. 215–268. – doi: 10.1136/jmedgenet-2017-105013.

5. Sobhani, N.C. Gross morphologic appearance of chorionic villi and the risk of chromosomal abnormalities / N.C. Sobhani [et al.] // Reprod Sci. – 2021 – Vol. 28, № 2. – P. 570–574. – doi: 10.1007/s43032-020-00330-3.

6. Rooney, D.E. Human cytogenetics. A practical approach : in 2 vol. / D.E. Rooney, B.H. Czepulkowski. – 2nd ed. – US, New York : Oxford University Press, 1992. – 274 p.

7. Fraccaro, M. First trimester fetal diagnosis / M. Fraccaro, G. Simoni, B. Brambati. – ed. – Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1985. – 355 p.

8. Kennerknecht, I. Proliferation kinetics in native chorionic villus cells / I. Kennerknecht, S. Baur-Aubele, W. Vogel // Prenat Diagn. – 1991. – Vol. 11, № 8. – P. 591–5. – doi: 10.1002/pd.1970110816.

9. Баранов, В.С. Цитогенетика эмбрионального развития человека / В.С. Баранов, Т.В. Кузнецова. – СПб : Н.-Л., 2007. – 640 с.

10. Milunsky, A. Genetic disorders and the fetus: diagnosis, prevention and treatment / A. Milunsky. – ed. –Plenum Press, New York and London, 1979. – 704 p.
11. Barch, M.J. The ACT Cytogenetics Laboratory Manual / M.J. Barch. – ed. – Raven Press, Ltd., 1991. – 214 p.

MODERN POSSIBILITIES OF PRENATAL CYTOGENETIC DIAGNOSTICS (LITERATURE REVIEW AND OWN DATA)

Golovataya E.I.[1], Trebka E.G.[1], Dzemidkova V.N.[2], Holubeva S.V.[1,3]

[1] State institution «Republican Scientific and Practical Centre «Mother and Child»,
[2]Diversified medical centre «Lode»,
[3]Assisted Reproduction Center «Embryo»,
Minsk, Republic of Belarus

An overview of modern capabilities of prenatal cytogenetic diagnostics in the first and second trimesters of pregnancy is presented. The methods and material used for the investigation, features of the interpretation of the results are considered. We present our own data on the results of karyotyping of amniotic fluid cells and chorionic villus sampling.

Keywords: amniotic fluid, chorionic villus sampling, karyotype.

Поступила 09.10.2023

УДК 616-056.232-02:575.224.234

НИЗКОРОСЛОСТЬ, ОБУСЛОВЛЕННАЯ ГАПЛОНЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ГЕНА SHOX: СЕМЕЙНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Голубева С.В.[1], Медведева Н.Н.[2]

[1]Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
[2]Учреждение здравоохранения
«Клинический родильный дом Минской области»,
г.Минск, Республика Беларусь

Резюме. Уточнение этиологии и генетических механизмов низкорослости являются актуальными вопросами для определения прогноза здоровья, а также объема и метода пренатальной диагностики в рамках медико-генетического консультирования. В статье представлен семейный случай низкорослости с вариабельностью фенотипа среди членов одной семьи разного пола, обусловленной патогенной мутацией в гене SHOX. Гаплонедостаточность гена SHOX ассоциируется с низкорослостью, как ведущим клиническим признаком. Механизмы SHOX гаплонедостаточности различны: молекулярно-генетические (мутации гена SHOX, изменения в энхансерах

(регуляторных участках ДНК)); молекулярно-цитогенетические (делеции, микроделеции локусов Xp22, Yp11.3; дериватные хромосомы с частичной моносомией Xp22 или Yp11.3). В зависимости от механизма варьирует фенотип и прогноз для потомства. При всех вариантах недостаточной экспрессии гена SHOX риск по низкорослости высокий и составляет 50 % для обоих полов. Однако при гаплонедостаточности гена SHOX в результате делеций, микроделеций или частичных моносомий прогноз здоровья для потомства мужского пола становится неблагоприятным за счет 50 % риска по умственной отсталости, врожденным порокам развития и нарушению фертильности

Ключевые слова. Низкорослость, ген SHOX, псевдоаутосомный тип наследования, дисхондростеоз Лери-Вейля.

Введение. В современном мире проблема низкорослости актуальна и привлекает внимание как в контексте здоровья, в том числе репродуктивного, прогноза потомства, так и в социальном аспекте, оказывая влияние на качество жизни человека. Около 2–2,5 % населения сталкивается с этой проблемой [1, 2].

Низкорослость представляет собой гетерогенную группу. Включает в себя: низкорослость с установленной средовой причиной, генетически детерминированные формы (синдромальная низкорослость) и так называемую идиопатическую низкорослость.

Влияния средовых факторов на рост и развитие наиболее очевидно. Установлена связь пренатальной и постнатальной задержки роста как следствие воздействия на плод химических и физических факторов (токсических веществ, некоторых лекарственных препаратов, ионизирующего излучения, никотина, алкоголя), а также инфекционных факторов и гипоксии. Известно влияние на рост и развитие алиментарных факторов, таких как несбалансированного питания, дефицита витаминов и микроэлементов, хронических заболеваний, чрезмерных физические и эмоциональные нагрузок, климата.

К наиболее известным генетически детерминированным синдромальным формам низкорослости относятся: синдромы хромосомной этиологии (среди них наиболее частым и изученным является синдром Тернера); синдромы, связанные с хромосомными микроперестройками (Рассела-Сильвера, Прадера-Вилли, Вильямса, и др.); моногенные синдромы (Нунан, Рубинштейна-Тейби, Корнелии де Ланге, Робинова, Секкля, группа скелетных дисплазий, эндокринные синдромы с дефицитом гормона роста, тиреоидных гормонов и другие формы). Однако этим синдромальным формам низкорослости характерны определенные патогномоничные клинические или лабораторные признаки, позволяющие без учета низкорослости предположить или поставить клинический диагноз и/или определить программу уточняющей лабораторной диагностики.

Сфера нашего внимания сосредоточилась на низкорослости как ключевом признаке, когда клиническим диагнозом преимущественно являются: «идиопатическая низкорослость», «семейная низкорослость» или «системная скелетная дисплазия».

Гаплонедостаточность гена SHOX, как причина низкорослости, выяснилась при изучении клинической значимости хромосомных перестроек на коротких плечах половых хромосом, локусах Xp22 и Yp11.3, у пациентов с низкорослостью [3]. Ген SHOX локализован в PAR1 областях, на дистальных концах коротких плеч хромосом X и Y. PAR1 является псевдоаутосомной областью, которая участвует в кроссинговере между негомологичными половыми хромосомами X и Y. Гены, расположенные в PAR1

областях, не подвергаются инактивации в соматических клетках женщины, т.е. сохраняют экспрессию и на инактивированной X хромосоме. Таким образом, нормальная функция генов сопряжена с экспрессией двух аллельных генов на обеих X хромосомах у женщин и двух аллельных генов на X и Y хромосомах у мужчин. Ген SHOX кодирует группу транскрипционных факторов, участвующих в регуляции развития на ранних стадиях эмбриогенеза и экспрессируется преимущественно в костной ткани [3, 4]. Низкорослость, обусловленная изменениями экспрессии гена SHOX на X или Y, хромосоме имеет псевдоаутосомное доминантное наследование, болеют оба пола. Основными клиническими признаками являются: задержка роста в сочетании с укорочением преимущественно средних сегментов (мезомелия) и/или других сегментов конечностей; нормальное половое развитие, сохранение фертильности, и, как правило, отсутствие пороков развития. Иногда фенотип представлен изолированной низкорослостью без нарушения пропорций тела, часто наследственного характера [5, 6, 7]. Мутации в гетерозиготном состоянии в гене SHOX или его регуляторе описаны у пациентов с определенным типом системной скелетной дисплазии, а именно с дисхондростеозом Лери-Вейля, и у пациентов с семейной идиопатической низкорослостью (Leri-Weill dyschondrosteosis, OMIM 127300, Short stature, idiopathic familian, OMIM 300582). Гетерозиготные мутации в гене SHOX выявляются у 60 % пациентов с дисхондростеозом Лери-Вейля и у 15 % с идиопатической низкорослостью [8, 9, 10]. Клиническими проявлениями дисхондростеоза Лери-Вейля являются сочетание низкорослости, укорочения конечностей и специфических костных деформаций (деформация Маделунга, S-образное искривление трубчатых костей). Фенотип может напоминать другую системную скелетную дисплазию, гипохондроплазию, часто являющуюся первым клиническим диагнозом. Генетической причиной гипохондроплазии являются мутации в гене FGFR3 [11, 12, 13]. Низкорослость без скелетных и других изменений, не имеющая установленных причин, дифференцируется клиницистами как идиопатическая низкорослость (рост ниже 3-й перцентили для пола и возраста).

Цель работы: целью нашей работы было представить семейный случай установления генетической причины низкорослости, проанализировать вариабельность фенотипа членов семьи разного пола, определить прогноз и целесообразность пренатальной диагностики.

Материалы и методы. Материалом исследования были клинические и генеалогические данные, результаты инструментальных исследований. Нами были использованы следующие методы: цитогенетическое исследование лимфацитов периферической крови (стандартное кариотипирование, G-banding); молекулярно-генетические методы: (высокопроизводительное секвенирование с использованием панели «NEXTflexCoreExom NGS Hybrization Panel», PerkinElmer; секвенирование по Сенгеру).

Результаты и обсуждение. Пациентка (пробанд) впервые попала в поле зрения генетика в возрасте семи лет, когда была направлена для медико-генетического консультирования эндокринологом с диагнозом «низкорослость» в сопровождении бабушки. Из анамнеза известно, что она родилась первой в семье, доношенная, масса при рождении 3000 грамм, длина 48 сантиметров, выписана из родильного дома без указания на патологию. С младенческого возраста отставала по росту. Психомоторное развитие соответствовало норме. На первичном осмотре генетика дисгармоничное физическое развитие было очевидно, рост составлял 105 сантиметров (менее 3

центиль), вес 19,5 кг (10 центиль), окружность головы 51,2 см (25 центиль). Были отмечены следующие клинические признаки: диспропорциональное телосложение за счет укорочения конечностей; широкие кисти и стопы; умеренная брахидактилия; широкая грудная клетка; форма черепа обычная; лицевые особенности в пределах нормы; интеллектуальное развитие без отклонений. Мать ребенка в поле зрения не попала, ее рост по информации бабушки менее 150 сантиметров. Девочке было проведено цитогенетическое исследование, установлен нормальный женский кариотип. Предварительный диагноз «гипохондроплазия». Рекомендовано рентгенологическое исследование позвоночника, трубчатых костей и повторная консультация. В течение следующих пяти лет девочка наблюдалась педиатром, обследовалась ортопедом, эндокринологом. Формулировки диагноза были следующими: «системная скелетная дисплазия»; «врожденная деформация и укорочение конечностей па почве хондродисплазии»; «семейная низкорослость. Деформация верхних конечностей». Повторно пациентка была осмотрена генетиком в двенадцать и пятнадцать лет. Объективно низкорослость и диспропорции тела сохранялись, а их выраженность была более показательной. Отмечалось более резкое укорочение верхних конечностей по сравнению с нижними, укорочение за счет проксимальных и средних отделов (ризо-, мезомелия). Наблюдались ограничение объема движений в плечевых и лучезапястных суставах, S – образная деформация предплечий, брахидактилия, усиление поясничного лордоза. Половое развитие соответствовало возрасту. При рентгенологическом исследовании верхних конечностей установлена деформация Маделунга. Была осмотрена мать пробанда. Объективные данные матери: рост 146 см; задержка роста с младенческих лет; пропорции тела правильные; черты лица без особенностей; объем движений в суставах сохранен; деформаций скелета не выявлено. Ее родители имели рост около 160 см. На основании клинических данных, результатов обследования и семейного анамнеза пробанду был выставлен диагноз «системная скелетная дисплазия. Семейная низкорослость». Следующим поводом для медико-генетической консультации был осмотр второго ребенка, брата пробанда в новом браке матери. Мальчик родился доношенным с длиной тела 48 сантиметров, развивался с задержкой роста. Объективно: низкий рост (менее 3 центиль), пропорциональное телосложение, плоскостопие, других отклонений не выявлено. Генеалогические данные свидетельствовали в пользу семейного случая с доминантным типом наследования. Диагноз оставался прежним.

В возрасте 30 лет (через 23 года после первичной и 15 лет после последней консультации) пробанд опять появилась в поле зрения генетика, когда была направлена акушером-гинекологом для определения прогноза потомства в связи со второй беременностью, первая беременность закончилась спонтанным прерыванием в гестационном сроке 11 недель. Пациентке (пробанду) проводилось ультразвуковое мониторирование плода в регламентированные сроки. В 35 недель беременности ультразвуковым методом было выявлено отставание размеров трубчатых костей от гестационных сроков на 4 недели. Ультразвуковой диагноз плода «Системная скелетная дисплазия» (с учетом семейного анамнеза предположительно гипохондроплазия). Описанный ранее фенотип пробанда дополнился следующими признаками: состоянием после оперативного лечения по удлинению предплечий (увеличены на 10 см); S – образной деформацией предплечий; выраженным ограничением объема движения в суставах верхних конечностей; хроническим болевым синдромом в крупных суставах. Пробанду был выставлен предварительный

клинический диагноз «системная скелетная дисплазия: тип гипохондроплазия», предложена ДНК-диагностика для уточнения диагноза. Выполнено секвенирование по Сэнгеру 7, 10, 13, 15 экзонов и фланкирующих интронных последовательностей гена FGFR3, по результатам исследования частых мутаций в гене FGFR3, ассоциированных с гипохондроплазией, не установлено.

К моменту родов диагноз не был уточнен. Родоразрешение проводилось планово, оперативным методом по причине скелетных проявлений у беременной. Родился доношенный мальчик с длиной 47 сантиметров (менее 3 центиль) и массой 3210 грамм в удовлетворительном состоянии с признаками диспропорционального телосложения. В возрасте 6 месяцев ребенок отставал по росту, психомоторное развитие соответствовало норме, диспропорции тела выражены не резко, конечности укорочены преимущественно за счет плечевых и бедренных отделов (ризомелия), форма черепа обычная, лицевые особенности в пределах семейной вариабельности (преимущественно материнские). Лабораторный диагностический поиск причины заболевания продолжился. Пациентке (пробанду) было выполнено высокопроизводительное секвенирование с использованием панели «NEXTflexCoreExom NGS Hybrization Panel», PerkinElmer. Выявлена патогенная мутация c.518G>A (p.Arg173His) в 4 экзоне гена SHOX в гетерозиготном состоянии, которая неоднократно упоминается в научных публикациях как ассоциированная с системными скелетными дисплазиями и идиопатической низкорослостью [8, 9, 10]. Следующим шагом было обследование матери, брата и сына пациентки. Мать и брат от обследования отказались. Сыну было выполнено секвенирование по Сэнгеру 4 экзона гена SHOX, выявлена такая же мутация c.518G>A (p.Arg173His) в гетерозиготном состоянии.

Родословная семьи представлена на рисунке.

Рисунок – Родословная семьи с низкорослостью

После результатов проведенных генетических исследований проанализированы клинические данные всех известных четырех членов семьи с низкорослостью. Все члены семьи с низкорослостью имели низкие показатели длины тела с младенчества или с рождения. У двоих пораженных (мать и брат пробанда) скелетные изменения и резкие диспропорции тела отсутствовали. У двоих членов семьи женского пола (пробанд и ее мать) не было задержки пубертатного периода, фертильность их была

сохранена. Члены семьи с низкорослостью мужского пола не имели интеллектуального дефицита и пороков развития. У двоих членов семьи (пробанд и ее сын) отмечались очевидные скелетные диспропорции за счет ризо- и мезомелии. У пробанда фенотип был наиболее выраженным, клиническое течение заболевания осложнилось прогрессивным укорочением конечностей, появлением скелетных деформаций, ограничением объема движений в суставах и болевым синдром, а также формированием специфической деформации лучезапястных суставов (деформации Маделунга). Генеалогически в трех поколениях прослеживался доминантный тип наследования. Сопоставление клинических, генеалогических данных всех пораженных членов семьи с результатами молекулярно-генетического обследования двоих членов семьи послужило основанием связать низкорослость в семье с гаплонедостаточностью гена SHOX (доказанной у пробанда и ее сына, предположительной у матери и брата). Механизм гаплонедостаточности гена SHOX был уточнен, что позволило сделать заключение об отсутствии неблагоприятного прогноза по умственной отсталости и порокам развития для лиц мужского пола, клинические проявления двоих членов семьи мужского пола этому не противоречили. Пробанд имела наиболее тяжелый фенотип со специфическими признаками, который был классифицирован как дисхондростеоз Лери-Вейля. Мать и брат пробанда клинически имели идиопатическую низкорослость. Фенотип шестимесячного сына пробанда имел менее выраженную клиническую симптоматику, чем у матери. Уточнение молекулярно-генетического механизма развития заболевания позволило установить тип наследования как псевдоаутосомно-доминантный (ген SHOX находится на X хромосоме, экспрессируется с инактивированной X хромосомы у женщин, заболевание проявляется у обоих полов), что демонстрировали генеалогические данные семьи.

Определен риск по низкорослости со скелетными проявлениями или без них, который составил 50 % без отягощения по умственной отсталости и врожденным порокам развития для потомков мужского пола. Благоприятный прогноз для потомков мужского пола стал ключевым аргументом, позволяющим сделать заключение о нецелесообразности пренатальной молекулярно-генетической диагностики и смещения ее на постнатальный период. Тем не менее пренатальная диагностика остается дискутабельной, возможность ее проведения может рассматриваться с учетом позиции семьи. По результатам проведенного обследования семья проконсультирована.

Заключение. Установлена связь идиопатической низкорослости и дисхондростеоза Лери-Вейля с гаплонедостаточность гена SHOX, определен ее механизм. Продемонстрирована вариабельность фенотипа членов одной семьи в рамках общей причины и механизма гаплонедостаточности гена SHOX. По результатам клинического и лабораторного обследования стало возможным уточнение прогноза заболевания и рисков наследования для потомков.

Литература

1. Руководство «Детская эндокринология» / Под ред. И.И.Дедова, В.А.Петеркова. – М:Универсум Паблишинг, 2006.

2. Rosenbloom, A.L. Idiopathic short stature: conundrums of definition and treatment / A.L. Rosenbloom // Int J Pediatr Endocrinol. – 2009; doi: 10.1155/2009/470378.

3. Rao, E., Weiss, B., Fukami, M., Rump, A., Niesler, B., Mertz, A., Muroya, K., Binder, G., Kirsch, S., Winkelmann, M., Nordsiek, G., Heinrich, U., Breuning, M.H., Ranke, M.B., Rosenthal, A., Ogata, T., Rappold, G.A. Pseudoautosomal deletion encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome/ E. Rao [et al.] // Nature Genet. – 1997; 16: 54–63.

4. Blaschke, R.J., Rappold, G.A. SHOX in short stature syndromes / R.J. Blaschke, G.A. Rappold // Horm Res. – 2001: 55 Suppl 1: 21–23.

5. Rappold, G.A., Ross, J.L., Blaschke, R.J., Blum, W.F. Understanding SHOX deficiency and its role in growth disorders / G.A. Rappold [et al.] // Ref Guide. – 2002; 122.

6. Rao, E., Blaschke, R.J., Marchini, A., Niesler, B., Burnett, M., Rappold, G.A. The Leri-Weill and Turner syndrome homeobox gene SHOX encodes a cell-type specific transcriptional activator / E. Rao [et al.] // Hum Mol Gebet. – 2001; 10: 26: 3083–3091.

7. Shears, D.J., Vassal, H.J., Goodman, F.R., Palmer, R.W., Reardon, W., Superti-Furga, A., Scambler, P.J., Winter, R.M. Mutation and deletion of the pseudoautosomal gene SHOX cause Leri-Weill dyschondrosteosis / D.J. Shears [et al.] // Nature Genet. – 1998;19: 70–73.

8. Schneider, K.U., Marchini A., Sabherwal N., Röth R., Niesler B., Marttila T., Blaschke R.J., Lawson M., Dumic M., Rappold G.A. Alteration of DNA binding, dimerization, and nuclear translocation of SHOX homeodomain mutations identified in idiopathic short stature and Leri-Weill dyschondrosteosis / K.U. Schneider [et al.] // Hum Mutat. – 2005 Jul; 26 (1): 44–52. – doi: 10.1002/humu.20187.

9. Rappold, G.A., Blum, W.F., Shavrikova, E.P. Genotypes and phenotypes in children with short stature: clinical indicators of SHOX haploinsufficiency / G.A. Rappold [et al.] // Med. Gtntt. – 2007; 44(5):306–313. – doi:10,1136/jmg,2006,046581.

10. Hirschfeldova, K., Florianova, M., Kebrdlova, V., Urbanova, M., Stekrova, J. Detection of SHOX gene aberrations in routine diagnostic practice and evaluation of phenotype scoring from effectiveness / K. Hirschfeldova [et al.] // J Hum Genet. – 2017 Feb;62(2):253–257. – doi10.1038/jhg.2016.117.

11. Воронцова, М.В., Панкратова, М.С. Молекулярно-генетические исследования при идиопатической низкорослости // Проблемы эндокринологии. – 2012; 1: 45–50.

12. Lee, J., Menon, R.K. Molecular defects in the growth gormone-IGF axis / J. Lee, R.K. Menon // Indian J Pediatr. – 2005; 72: 145–148.

13. Mullis, P.E. Genetic control of growth / P.E. Mullis // Eur J Endocrinol. – 2005; 152: 11–31.

SHORT STATURE DUE TO HAPLOINSUFFICIENCY OF THE SHOX GENE: FAMILY OBSERVATION

Holubeva S.U.[1], Medvedeva N.N.[2]

[1] State institution «Republican Scientific and Practical Centre «Mother and Child»,
[2] Healthcare Institution «Clinical Maternity Hospital of the Minsk Region»,
Minsk, Republic of Belarus

Clarification of etiology and genetic mechanisms of short stature are topical for determination of prognosis, volume and method of prenatal diagnostics within the framework of medical and genetic counseling. The article presents a family case of short stature with a slight variability of the phenotype among members of the same family of different genders, caused by a heterozygous mutation in the SHOX gene. Haploinsufficiency of the SHOX gene is associated with short stature as a leading clinical trait. The mechanisms of SHOX haploinsufficiency are different: molecular-genetic (mutations of the SHOX gene, changes in enhancers (regulatory DNA sites)); molecular-cytogenetic (deletions, microdeletions of Xp22, Yp11.3; derivative chromosomes with partial monosomy Xp22 or Yp11.3, from balanced translocations involving sex chromosomes). Phenotype and prognosis of offspring vary depending on the mechanism. In all variants, the risk of stunting is high at 50 % for both genders. However, in haploinsufficiency of the SHOX gene as a result of deletions, microdeletions or partial monosomy, the prognosis for male offspring is weighted by severe phenotypic manifestations such as mental retardation and congenital malformations.

Keywords: short stature, SHOX gene**,** pseudo autosomal inheritance type, Léri-Weill dyschondrosteosis.

Поступила 15.10.2023

УДК 616.831-007.2-02-07

ЭТИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА ФОРМИРОВАНИЯ ГОЛОПРОЗЭНЦЕФАЛИИ

Зобикова О.Л.

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

Резюме. Голопрозэнцефалия (ГПЭ) – один из частых врожденных пороков развития (ВПР) конечного мозга, который обусловлен нарушением его разделения на два полушария. В спектре ГПЭ традиционно рассматривались три классических типа: алобарная, семилобарная, лобарная. На сегодняшний день к исходной классификации добавлены срединный межполушарный вариант, септохиазмальная дисплазия и микроформы. В этиологии ГПЭ выделят наследственные причины и средовые факторы. Активно обсуждается многокомпонентная модель формирования ГПЭ, где внешние или генетические причины определяют фенотип (наличие порока), а тяжесть ГПЭ модифицируется дополнительными факторами, в том числе эпигенетическими [1]. В статье обсуждаются факторы риска развития ГПЭ, особенности течения беременности пробандом с ГПЭ.

Ключевые слова: порок головного мозга, голопрозэнцефалия, факторы риска, пренатальная диагностика.

Введение. ГПЭ – является тяжелым врожденным структурным пороком развития головного мозга, связанным с нарушением процессов дорсальной индукции на 3–4 неделе развития эмбриона. Распространенность ГПЭ среди элиминированных плодов составляет 1:250, среди новорожденных – 1:10 000–16 000 [2]. Низкая частота ГПЭ среди живорожденных указывает на высокий уровень внутриутробной гибели эмбрионов, а также на качество пренатальной ультразвуковой (УЗ) диагностики тяжелых типов.

Классификация и установление типа ГПЭ в ряде случаев имеют определенные сложности, поскольку описан ряд фенотипических вариаций, включая легкие типы и бессимптомное носительство, которые не все исследователи включают в спектр ГПЭ [3].

Среди этиологических факторов ГПЭ выделяют генетические и внешние причины, а также их сочетание. Генетические факторы представлены хромосомными нарушениями и патогенными вариантами в генах [4]. Хромосомные аномалии в виде анеуплоидии или структурного дисбаланса диагностируются у 25–50 % пробандов с ГПЭ. В спектре хромосомной патологии преобладают полиплоидия, трисомия 13 и 18, на долю трисомии 15 приходится до 75 % наблюдений [5]. Моногенные причины выявляются примерно у 18–25 % лиц с ГПЭ [2]. В литературных источниках рассматриваются около 17 кандидатные генов по развитию несиндромальной ГПЭ, из них *SHH, ZIC2, GLI2, SIX3, FGF8* и *FGFR1* считаются основными генами ГПЭ, поскольку каждый на долю каждого из них приходится до 2 % [6]. Около 20 моногенных синдромов с множественными ВПР имеют в своем составе ГПЭ [2]. Один из самых частых синдромов – синдром Смита-Лемли-Опитца, обусловлен дефицитом фермента участвующего в обмене холестерина [6]. Несмотря на достижения современных методов лабораторной диагностики в значительном числе наблюдений

установить генетическую причину заболевания, в связи с чем изучение средовых факторов являются актуальными [7].

Ввиду низкой частоты, редкости воздействия потенциальных факторов риска ГПЭ лишь немногие эпидемиологические исследования имеют достаточный размер выборки для изучения факторов риска. Подавляющее большинство статей в научной литературе представляют собой отчеты о случаях и небольших серий, что, безусловно, является важным вкладом в общие знания, поскольку позволяют формировать гипотезы для будущих исследований. Среди внешних причин единственным доказанным фактором является наличие инсулин-зависимого сахарного диабета у матери. Как известно, материнский диабет является фактором риска для большого количества врожденной патологии [8]. Обсуждаются несколько механизмов, которые могли бы объяснить эффекты материнской гипергликемии как причины развития пороков, включая оксидантный стресс, гипоксия, апоптоз и эпигенетические нарушения. Согласно опубликованным данным, риск рождения ребенка с ГПЭ у женщины с инсулин-зависимым сахарным диабетом составляет 1 % [2, 9]. Среди иных причин рассматриваются материнский алкоголизм в сочетании с курением, прием системных ретиноидов, ингибиторов биосинтеза холестерина, цитомеголовирусная инфекция, токсоплазмоз, краснуха [5, 6, 9] (Edison R.) (Malta M.). Изучение соматического и акушерского статуса женщин и течения беременности плодом с ГПЭ будет способствовать пополнению данных в факторах риска развития порока и возможных путях профилактики, а указанное направление имеет значительный интерес у исследователей.

Цель исследования: провести анализ структуры пороков головного прозэнцефалической группы в группе исследования. Оценить факторы риска формирования ГПЭ, эффективность пренатальных УЗ методов диагностики при разных типах ГПЭ, исходы беременностей при пренатальном установление пороков.

Материалы и методы исследования. В группу исследования включены 86 пробандов с пороками головного мозга прозэнцефалической группы, которые обращались за медико-генетическим консультированием в ГУ РНПЦ «Мать и дитя» в период 2007–2018 гг по причине установления порока на пре-/постнатальном этапе. УЗ исследования проведены на аппаратах Voluson E8 Expert. Магнитно-резонансная томография ГМ новорожденным выполнена на аппарате Phillips Ingenia 1.5T. Всем абортированным плодам верифицирован порок ГМ при патоморфологическом исследовании по стандартному протоколу.

Группу контроля составили 250 беременных женщин плодом без пороков развития.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием пакета программ «Statistica 6.0». Первым этапом проводилась проверка на нормальность распределения, для описания признаков, не подчиняющихся законам нормального распределения, рассчитывались медиана (Me), межквартильный интервал (25–75 %). Парное межгрупповое сравнение признаков, распределение которых было отличное от нормального, выполнено с использованием U-критерия Манна-Уитни. Межгрупповое различие для качественных показателей рассчитывали с помощью хи-квадрат ($\chi 2$). Различия считали статистически значимее при условии, что $p<0,05$.

Результаты и обсуждения исследования. В проспективную группу включены 86 пробандов (плоды и новорожденные) с подтвержденными пороками головного мозга: алобарной, семилобарной, лобарной ГПЭ и срединным межполушарным вариантом. Спектр пороков распределился следующим образом: 50,0 % (43/86) наблюдений с

алобарной ГПЭ, 18,6 % (16/86) – с семилобарной, 30,2 % (26/86) – с лобарной, срединный межполушарный вариант был представлен одним случаем, что составило 1,2 %. Распределение пробандов по полу составило 1,15:1 (женский : мужской).

Результаты цитогенетических исследований были известны для 79 пациентов. В 7 случаях исследование не выполнено ввиду отказа родителей (4/7) либо ввиду лабораторных осложнений и отсутствием возможности повторного забора материала для исследования (3/7). Цитогенетические нарушения были диагностированы в 43,0 % (34/79) случаях. Молекулярно-генетическое исследование основных генов, ответственных за развитие несиндромальной ГПЭ выполнено у 5 пробандов. В 3 случаях установлены патогенные варианты в генах SHH и ZIC2 в гетерозиготном состоянии, унаследованные от родителей. При обследовании родителей по данным МРТ порока головного мозга не установлено, но определялись «микроформы»: единственный центральный верхний резец, врожденная аносмия, гипотелоризм у родителей, носителей патогенного варианта. В 2 случаях с изолированной лобарной ГПЭ проведено полное экзомное секвенирование, по результатам которого не диагностированные патогенные варианты, которые могли бы быть причиной заболевания у ребенка. В 1 семье у клинически здоровых родителей у 2-х разнополых сибсов клинически установлен синдром отоцефалии-ГПЭ, что предпологает аутосомно-рецессивный тип наследования. В рамках полного экзомного секвенирования не удалось установить причину заболевания.

Проведен анализ акушерского анамнеза и соматического статуса матерей группы исследования с ГПЭ (86) в сравнении с группой контроля (250) (таблица 1).

Таблица 1 – Данные акушерско-гинекологического анамнеза в группах исследования и контроля

Признак	Основная группа с ГПЭ	Группа сравнения	Статистическая значимость результатов
Число наблюдений	86	250	
Возраст,Me;Q25–Q75, лет	27,0 (23,0–33,0)	27,0 (24,0–30,0)	U=1006;p<0,37
Экстрагенитальная патология матери:			
не определялась	41	101	$\chi2$=0,98
СД тип 1	3*	0	$\chi2$=8,8 p<0,01
НЖО 2–3 степени	3*	0	$\chi2$=8,8 p<0,01
болезни ЩЖ	3	14	$\chi2$=0,59
болезни ЖКТ	4	20	$\chi2$=1,08
болезни МВС	2	17	$\chi2$=2,40
болезни органов зрения	3	25	$\chi2$=3,55
патология органов дыхания	6	16	$\chi2$=0,02
сочетанная патология	8	43	$\chi2$=3,11
Внешние факторы			
Алкогольная интоксикация	3*	0	$\chi2$=7,12; p<0,01
Никотиновая интоксикация	3	4	$\chi2$=3,15

Примечание – * – статистически значимые различия, СД – сахарный диабет, НЖО – нарушение жирового обмена, ЩЖ – щитовидная железа, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, МВС – мочевыделительная система

Возраст матерей пробандов на момент родов варьировал от 19 до 47 лет. Медианна возраста составила 27 лет (Q_{25}–Q_{75}: 23,0–33,0), что было сопоставимо с контрольной группой, где медианна возраста определялась 27 лет (Q_{25}–Q_{75}: 24,0–30,0).

Анализ данных соматической патологии матерей показал, что 47,7 % женщин в группе с ГПЭ и 40,4 % беременных группы контроля не имели экстрагенитальной патологии на момент беременности ($\chi2$=0,98). При сравнительном анализе по заболеваниям щитовидной железы, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, органов зрения, дыхания и сочетанной патологии также не получено статистически значимых различий между исследуемой и контрольной групп.

Анализ заболеваемости матерей показал статистически значимые различия по количеству женщин имеющих обменные нарушения: инсулин-зависимый сахарный диабет 1 типа и нарушение жирового обмена 2–3 степени ($\chi2$=8,8; p<0,01). Беременные с сахарным диабетом, указывали на декомпенсацию основного заболевания, которая требовала госпитализации, или на сложности коррекции уровня глюкозы инсулином в сроках беременности 3–6 недель. У всех женщин с нарушением жирового обмена определялось нарушение менструальной функции в виде нерегулярного цикла с длиной от 42 до 61 дня, на момент зачатия они не знали о беременности и принимали гиполипидемический препарат (селективный конкурентный ингибитор фермента ГМГ-КоА-редуктазы) до 3–5 недель развития эмбриона. На сегодняшний день представлены данные о том, что наличие у матери сахарного диабета 1 типа повышает риск ГПЭ в 200 раз, в опытах на животных было показано влияние дефицита холестерина на формирование ГПЭ[(Dubourg)].

Хронической алкогольной интоксикацией страдали 3,5 % беременных в группе исследования, что имело статистически значимые различия с группой контроля, где у женщин указанная патология не регистрировалась ($\chi2$=7,12; p<0,01). Хроническая никотиновая интоксикация определялась у 3,5 % женщин в группе с ГПЭ и 1,6 % беременных в группе контроля ($\chi2$=3,15).

Таблица – 2 Данные акушерского анамнеза и течения беременности в группах исследования и контроля

Признак	Группа с ГПЭ	Группа контроля	Статистическая значимость результатов
Число наблюдений	86	250	
Паритет беременности:			
1-я	28	152*	$\chi2$=20,52; p<0,001
2-я	27	68	$\chi2$=0,56
3-я	14*	18	$\chi2$=6,12; p<0,05
4-я	17*	3	$\chi2$=39,41; p<0,001
Самопроизвольный аборт			
0	72	209	$\chi2$=0,0
1	7	36	$\chi2$=2,25
2 и более	7*	5	$\chi2$=7,0; p<0,01
Течение настоящей беременности в 1 триместре беременности			
ОРИ	12*	13	$\chi2$=7,12; p<0,01
4–8 неделя	10*	2	$\chi2$=11,54; p<0,001
9–12 неделя	2	11*	$\chi2$=11,54; p<0,001
Токсикоз / гестоз	2	12	$\chi2$=3,15
Количество госпитализаций, обусловленных УПБи			
0	21	164*	$\chi2$=43,86; p<0,001
1	24	46	$\chi2$=3,51
2	5	25	$\chi2$=1,28
3 и более	36*	15	$\chi2$=54,77; p<0,001

Примечание – * – статистически значимые различия, ОРИ – острая респираторная инфекция, УПБ – угроза прерывание беременности.

В группе исследования с ГПЭ первобеременными были 32,6 % (28/86) женщин, вторая беременность регистрировалась в 31,4 % (27/86) случаев, третья – в 16,3 % (14/86), четвертая и более – в 19,8 % (17/86). При сравнении групп по паритету беременности отмечались статистически значимые различия: пробанды с ГПЭ чаще в были от третьей ($\chi2=6,12$ $p<0,05$), четвертой или более ($\chi2=39,41$ $p<0,001$) беременности, в то время как в группе контроля достоверно чаще встречались женщины, у которых наблюдаемая беременность была первая ($\chi2=20,52$; $p<0,001$).

Отягощенный акушерский анамнез, в виде 2 и более самопроизвольно завершившихся беременностей в раннем сроке гестации, определялся у 8,1 % женщин группы с ГПЭ и 2,0 % беременных группы контроля. Получены статистически значимые различия в группах ($\chi2=7,0$; $p<0,01$). Увеличение числа самопроизвольно потерянных беременностей в группе исследования объясняться наличием в 5 семьях носительства сбалансированных хромосомных перестроек у одного их родителей. Таким образом, носители сбалансированных хромосомных аберраций имеют высокой риск рождения ребенка с пороками развития, в том числе и ГПЭ, и спонтанного завершения беременности в раннем сроке.

С учетом того, что 53 беременности в группе исследования с ГПЭ завершились прерыванием беременности, оценку течения беременности проводили по данным 1 триместра. Острая респираторная инфекция длительностью более 10 дней с субфебрильной температурой или 3 дня и более с 38,5° и выше в 1 триместре беременности регистрировалась в 14,0 % случаев в группе исследования и 5,2 % женщин в группе контроля ($\chi2=7,12$; $p<0,01$). Важно отметить, что в группе исследования заболевание преимущественно регистрировалось на 4–8 неделе развития эмбриона, в то время как в группе контроля на 9–12 неделе ($\chi2=11,54$; $p<0,001$). Токсикоз/гестоз в 1 триместре беременности наблюдался у 2,3 % случаев с ГПЭ и у 4,8 % у женщин группы контроля ($\chi2=3,15$).

При анализе данных течения беременности в группе исследования только в 24,4 % наблюдений беременность протекала без осложнений, в то время как в группе контроля доля указанных случаев составила 65,6 % ($\chi2=43,86$; $p<0,001$). Угроза прерывания беременности с 3 и более госпитализациями определялась в 41,9 % случаев с ГПЭ, что имело статистически значимые различия с группой контроля ($\chi2=54,77$; $p<0,001$).

Заключение

1. Самым частым типом ГПЭ, диагностированный в сроке гестации после 10 недели беременности является алобарная ГПЭ. Группе исследования на ее долю приходилось 50,0 % наблюдений.

2. Хромосомная патология является самой частой генетической причиной ГПЭ, в нашем исследовании она определялась в 43,0 % случаев.

3. Сниженная пенетрантностью и чрезвычайно широкая клиническая вариабельностью у носителей одних и тех же патогенных вариантов в генах SHH и ZIC2 не дает возможности прогнозирования степени тяжести патологии у будущего потомства. В данных случаях молекулярно-генетическое исследование носит значимый вклад в академические исследования, но на данном этапе не может быть использовано как рекомендуемый тест в клинической практике.

4. Декомпенсация сахарного диабета 1 типа у женщины в 1 триместре беременности, прием гиполипидемических препаратов в сроке до 6 недели развития эмбриона, хроническая алкогольная интоксикация являются факторами риска формирования ГПЭ.

5. Острая респираторная инфекция у беременной женщины на 4–8 неделе гестации может рассматриваться фактором риска формирования ГПЭ у плода. Это может объясняться гипертермическим, в случаях стойкого (более 3 суток) повышения температуры, или метаболическим эффектом, обуславливающим изменение скорости биохимических процессов, при субфебрильной температуре более 10 суток, в критический терминационный период формирования и разделения структур головного мозга.

6. Женщины беременных плодом с ГПЭ в 8,1 % имеют отягощенный акушерский анамнез в виде 3 и более самопроизвольно завершившихся беременностей на ранних сроках гестации, что в большинстве случаев определяется бессимптомным носительством сбалансированных перестроек у одного из родителей.

7. В 65,6 % случаев беременности плодом с ГПЭ определяется угроза прерывания беременности в 1 триместре, при которой требуется 3 и более госпитализации.

Литература

1. Lovely, C.R. Gene-environment interactions in development and disease / C.R. Lovely // Wiley Interdiscip Rev. Dev. Biol. – 2017 Jan;6(1):10.1002/wdev.247. – doi: 10.1002/wdev.24.

2. Dubourg, C.K. Recent advances in understanding inheritance of holoprosencephaly / C.K. Dubourg // American journal of medical genetics. – 2018. – Vol.178. – №2. – P.258–269.

3. Hahn, J.S. Neuroimaging advances in holoprosencephaly: Refining the spectrum of the midline malformation / J.S. Hahn // American Journal of Medical Genetics. – 2010. – Vol.154C. – №1. – P.120–132.

4. Cohen, M.M. Teratogenesis of holoprosencephaly / M.M. Cohen // American journal of medical genetics. – 2002. – Vol.109. – №1. – P.1–15.

5. Edison, R. The interplay of genetic and environmental factors in craniofacial morphogenesis: holoprosencephaly and the role of cholesterol / R. Edison // J.Congenital anomalies. – 2003. – Vol.43– №1 – P.1–21.

6. Malta, M. Holoprosencephaly: Review of Embryology, Clinical Phenotypes, Etiology and Management / M. Malta // Children (Basel). –2023. –Vol.10. – №4 –P.647.

7. Summers, A.D. Nongenetic risk factors for holoprosencephaly: An updated review of the epidemiologic literature / A.D. Summers // Am. J. Med. Genet. – 2018. – Vol.178. – №2. – P.151–164.

8. Gabbay-Benziv, R. Birth defects in pregestational diabetes: Defect range, glycemic threshold and pathogenesis / R. Gabbay-Benziv // World Journal of Diabetes – 2015. – Vol.6. – №3. – P.481–488.

9. Padmanabhan, R. Effect of maternal diabetes and ethanol interactions on embryo development in the mouse / R. Padmanabhan [et al.] // Molecular and cellular biochemistry. – 2004. – Vol.261. – №2. – P.43–56.

ETIOLOGY AND RISK FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF HOLOPROSENCEPHALY

Zobikova O.L.

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

Holoprosencephaly (HPE) is one the most frequent congenital malformation of the forebrain resulting from its failed division into two separate lobes. The 3 classical types of HPE spectrum are alobar, semilobar, lobar. To date, the middle interhemispheric fusion variant, septochiasmatic dysplasia and microforms are added to the initial classification. The etiology of HPE includes hereditary causes and environmental factors. A multicomponent model of the HPE formation is actively discussed where external or genetic causes determine the phenotype (the presence of a defect), and the severity of HPE is modified by additional factors, including epigenetic ones. The article reviews the risk factors for the development of HPE, features of the course of pregnancy with a proband with HPE.

Keywords: brain malformation, holoprosencephaly, risk factors, prenatal diagnosis.

Поступила 15.10.2023

УДК: 618.5-08:618.346-008.8

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ГИПЕРТЕНЗИИ У БЕРЕМЕННЫХ С АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ

Ихтиярова Г.А., Бахранова Ш.У., Аслонова М.Ж.

Бухарский государственный медицинский институт,
кафедра акушерства и гинекологии,
Бухара, Республика Узбекистан

Резюме. В статье приведены данные о роли тромбофилических состояний в акушерстве молекулярно генетические маркеры полиморфизм гена протромбина генотипа F2 (фактор свертывания крови II) при развития гипертензии у беременных с антифосфалипидным синдромом(АФС). Неблагоприятная аллель А и гетерозиготный тип генотипа А/А гена F2 являются одним из важных молекулярно-генетических маркеров развития гипертензивных нарушений в популяции Узбекистана (R<0,01). Частота встречаемость мутаций в группе, определяемой с антифосфолипидным синдромом, выявлено у 90 %. Обсуждаются вопросы не только тромботических, но и нетромботических механизмов влияния тромбофилии на гипертензию, применения низкомолекулярных гепаринов (Фленокс) в сочетание с Диосмин -600 для улучшение исхода родов у женщин с гипертензией и варикозной болезнью в анамнезе и с наследственной тромбофилией.

Ключевые слова: тромбоэмболические осложнения, тромбофилия, антифосфолипидный синдром, гипертензия.

Во всем мире гестационная гипертензия при беременности и тромбофилические осложнения, вызванные нарушениями свертывающей системы крови, занимают 10 % от всех соматических патологий. По данным Всемирной организации здравоохранения, гипертензивные нарушения при беременности занимают 2-е место среди причин материнской смертности и встречаются в 14 % случаев. Охрана здоровья матери и ребенка является одним из основных направлений политики Республики Узбекистан. Антифосфолипидный синдром (АФС) – одна из самых актуальных междисциплинарных проблем современной медицины, которая исследуется как уникальный пример аутоиммунной тромботической васкулопатии [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7]. Существует генетическая предрасположенность к повышенному синтезу антифосфолипидных антител (АФЛ), и большинство из них было обнаружено у родственников пациентов с АФС. Проблема лечения и профилактики гипертензивных расстройств чрезвычайно актуальна в связи с влиянием этого патологического процесса на неприятные акушерские и перинатальные осложнения и возможностью тяжелых В мире генетические и приобретенные тромбофилии играют важную роль в возникновении различных акушерских осложнений. Ряд зарубежных ученых-исследователей стали рассматривать гипертензивные состояния при беременности с точки зрения генетической, возможно скрытой тромбофилии. Учитывая, что беременность сама по себе увеличивает риск гиперкоагуляции, присоединение антифосфолипидного синдрома приводит к дальнейшему увеличению риска тромбообразования у матери [15, 16, 17, 18, 19, 20]. Задачами данного научного исследования является использование современных технологий в диагностике сочетания гипертензивных состояний и антифосфолипидного синдрома и лечение их

осложнений, оказание медицинских услуг, проведение передовых научных исследований очень важно с точки зрения [21, 22, 23, 24, 25]. Ряд изменений в системе свертывания крови, таких как тромбофилия в организме матери, подтверждает, что это приводит к развитию патогенетических механизмов отягощения беременности. Антенатальная смертность у беременных с данной патологией выше в 3–10 раз, а риск мертворождения увеличивается в 6 раз [26, 27, 28, 29, 30].

Цель исследования: изучить генетическую значимость антифосфолипидного синдрома в развитии гестационной гипертензии и профилактике тромболитических осложнений.

Материалы и методы исследования. В исследовании приняли участие 96 беременных пациенток с гестационной гипертензии, обратившихся в отделение патологии Бухарского городского родильного комплекса в течение 2018–2020 года. Мы провели исследование «случай-контроль».

Критерии включения в группу:

– беременные с гестационной гипертензией;

– беременные с 22–40 недель;

– возраст беременных 18–40 лет;

– согласие на исследование.

Диагноз гестационная гипертензия и АФС у беременных устанавливался на основании национальных стандартов перинатальной помощи беременным и детям Республики Узбекистан.

96 беременных с гестационной гипертензией, составившие основную группу, в дальнейшем были разделены на 2 группы в зависимости от диагноза:

В 1-ю группу – основная группа – вошли 49 (36,0 %) беременных с гестационной гипертензией различной степени со сроком 22–40 недель, у которых было 2 и более выкидышей или преждевременных родов, а также у которых в крови определялись антифосфолипидные антитела.

2 группа – группа сравнения – 47 (34,0 %) беременных с гестационной гипертензией различной степени в сроке 22–40 недель без выявления в крови антифосфолипидных антител.

В контрольную группу вошли 30 (30,0 %) женщин, обратившихся в родильный комплекс в связи с физиологической беременностью.

У большинства беременных (возраст 20–25 лет) обеих групп (68,3 % и 65,0 % соответственно) выявлена легкая гипертензия.

Результаты исследования. Большинство беременных 1 и 2 групп, у которых наблюдалась тяжелая гипертензия, были в возрасте от 26 до 35 лет. Среди обследованных беременных превалировали домохозяйки (57,1 % и 46,5 % соответственно). В анамнезе детские инфекции наблюдались у 30 (63,8 %) беременных женщин 1 группы, у 2 группы – 25 (51,0 %). Частые ОРИ в настоящей беременности отмечались у 23 (46,9 %) беременных 1 группы, у 15 (31,9 %) – 2 группы.

Индекс перенесенных заболеваний в 1 группе составил 2, во 2 группе – 1,6, что указывает на связь частоты перенесенных заболеваний и развития гипертензии. Видимо, эта зависимость возникла в результате снижения иммунитета у женщин, имеющих более отягощенный анамнез. Заболевания печени и желчевыводящих путей, щитовидной железы, органов дыхания и мочевыделительной системы встречались нечасто, в единичных случаях.

При поступлении в родильный комплекс всем беременным были произведены клинико-биохимические исследования: определение уровня общего белка, билирубина,

креатинина и мочевины в сыворотке крови, общие анализы крови и мочи, также были исследованы у всех беременных кардиолипин и бета-гликопротеин, тромбоцитарное, прокоагулянтное звено ингибиторов свертывания крови и фибринолитическое звено системы гемостаза. Нами оценены прокоагулянтное и тромбоцитарное звено гемостаза у беременных, в первую очередь, некоторые индивидуальные показатели, влияющие на свертываемость крови: концентрация фибриногена, прокоагулянтно-активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновый индекс, ортофенантролиновый тест, эуглобулиновый фибринолиз, тромбоцитарная масса. В этой главе из инструментальных исследований охвачены допплерометрия и был охвачен статистический анализ.

Артериальная гипертензия у обследованных нами беременных 1 группы отмечалась в пределах 155/112–178/125 в 1-й группе, составив в среднем 164,3±2,1/117,5±1,6 мм рт. ст. Во 2 группе у беременных наблюдалась артериальная гипертензия, которая была в пределах 165/110–180/120 мм рт.ст, составив в среднем 171,3±3,1–121,6±2,4 мм рт.ст. Суточная протеинурия составила в среднем – 0,391±0,14. Средние цифры артериального давления в контрольной группе составляли 110,7±1,9/71,1±1,3 мм рт.ст.

Приведенные выше цифры свидетельствуют о прямой связи степени тяжести АФА с уровнем артериальной гипертензии и уровнем протеинурии (коэффициент корреляции составил r=0,65 – сильная прямая связь у беременных 1 группы и r=0,59 – сильная прямая связь у беременных 2 группы). По сравнению со средним АД в контрольной группе, у женщин 2 группы показатели были выше таковых на 54,5 % (P<0,001).

С целью изучения гемодинамических нарушений в фетоплацентарном комплексе у беременных с диагнозом АФС изучали систоло-диастолическое отношение (СДО) в маточной артерии и артерии пуповины.

По данным допплерометрии, у беременных 1-й группы наблюдаются нарушения маточно-плацентарного кровотока (21,9 %), плацентарно-плодового (39,1 %) и маточно-плацентарно-плодового кровотока (35,6 %) (таблица 1).

Таблица 1 – Показатели маточно-плацентарно-плодового кровотока у женщин с гестационной гипертензий при нарушении маточно плацентарного комплекса

Артерии	**СДО**	**ПИ**	**ИР**
	Контрольная группа (n=30)		
Правая маточная артерия	1,88±0,03	0,62±0,01	0,47±0,01
Левая маточная артерия	1,87±0,02	0,63±0,03	0,47±0,01
Пупочная артерия	2,79±0,07	0,96±0,02	0,62±0,01
	2-я группа (n=47)		
Правая маточная артерия	2,31±0,03***	0,78±0,01***	0,59±0,01***
Левая маточная артерия	2,23±0,02***	0,75±0,02**	0,61±0,01***
Пупочная артерия	3,47±0,07***	1,18±0,03***	0,75±0,01***
	1-я группа (n=49)		
Правая маточная артерия	2,41±0,03***	0,83±0,01***	0,65±0,01***
Левая маточная артерия	2,31±0,02***	0,81±0,03***	0,63±0,02***
Пупочная артерия	3,52±0,02***	2,27±0,02***	0,81±0,01***

Примечание: * – разница данных по сравнению с контрольной группой (* – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001).

При обследовании сосудов у женщин исследуемых групп определялись нормальные показатели кривизны кровотока (ПКК). В 1-й группе нарушения гемодинамики I степени выявлены у 10 (38,5 %) плодов и у 12 (50,0 %) во 2-й группе. Гемодинамические нарушения II степени наблюдались у 9 женщин (37,5 %) 1-й группы и у 9 беременных (34,6 %) 2-й группы. Нарушения гемодинамики III степени наблюдались у 7 (26,9 %) 1-й группы и у 3 беременных (12,5 %) 2-й группы.

Патологические допплеровские изменения показывают, что положение плода и дистресс можно оценить, наблюдая за дыхательной и двигательной активностью. Они не являются особым признаком, а оцениваются как состояние, угрожающее жизненным функциям плода, и помогают решить вопрос о тактике вынашивания беременной, способе и сроках ее родоразрешения.

Данные коагулограммы представлены в таблице 2. Она показывает концентрацию фибриногена у обследованных женщин в 1-й (4,47±0,35) и 2-й (4,38±0,16) группах, что сопоставимо с показателями контрольной группы в пренатальный период (3,95±0,62), оказался достоверно выше (r<0,05).

У беременных с гестационной гипертензией количество тромбоцитов в крови, являющееся одним из важных показателей системы гемостаза, составило в 1-й группе 160,6±20,6, во 2-й группе – 165,2±21,8, во третьей группе – 275,0±18,3.

Подобные гематологические сдвиги у беременных с гестационной гипертензией свидетельствуют о нарушении окислительно-восстановительных процессов в женском организме, что создает благоприятные условия для острого и хронического ДВС-синдрома.

При норме АЧТВ 26,1–36,5 сек., увеличение АЧТВ свидетельствует о высоком риске кровотечения, а его снижение по сравнению с нормой свидетельствует о склонности к тромбообразованию. В нашем исследовании этот показатель составляет 23,9 % в 1-й группе и 31,0 % во 2-й группе по сравнению с контрольной группой.

Показатели ортофенантролинового теста у беременных были выше, чем в 1-й группе – 26,0±2,0 мг/мл, 2-й группе – 25,0±2,0 мг/мл, контрольной группе – 8,0±2,0 мг/мл.

В 1 и 2 группах показатель продукта распада фибрина (D - димер) составляет 33 % и 31 % (таблица 2).

Таблица 2 – Основные показатели системы гемостаза у беременных до родов

Основные показатели гемостаза	**1 группа, (n=49)**	**2 группа, (n=47)**	**Контрольная группа, (n=30)**	**P**
Фибриноген, г/л	4,47±0,35	4,38±0,16	3,95±0,62	<0,05
АЧТВ, сек	23,6±1,4	26,3±2,4	34,1±2,5	<0,05
Протромбиновый индекс, %	113,2±2,8	111,1±2,4	106,8±3,3	<0,05
Количество тромбоцитов, 109/л	160,6±20,6	213,7±9,6	185,0±18,3	<0,05
МНО	1,5±0,5	0,5±0,5	1,0±0,5	<0,05
D - димер нг/мл	1000±20,2	860±15,4	580±10,2	<0,05
Эуглобулиновый фибринолиз, мин	>240	>240	180±10	<0,05

По результатам молекулярно-генетического исследования, проведенного у беременных, выявлены следующие показатели путем изучения полиморфизма генов генотипа F2 протромбина (фактора свертывания крови II) и распределения генотипов гена G2021A(rs180133) G<A, которые приведены в рисунке 1.

Рисунок 1 – Распределения по группам в процентах генотипов гена G2021A

При изучении распределения аллелей полиморфизма гена протромбина F2 были определены следующие показатели (таблица 3).

Таблица 3 – Полиморфизм гена протромбина генотипа F2 (фактор свертывания крови II) и частота аллеля гена G2021A(rs180133) G<A

Группа беременных	Частота аллеля				Частота распространения генотипов					
	G		A		G/G		G/A		A/A	
	* n	%	* n	%	n	%	N	%	n	%
Основная группа (n=59)	90	76,27	28	23,73	38	64,41	14	23,73	7	11,86
I группа (n=30)	46	76,67	14	23,33	20	66,67	6	20	4	13.33
II группа (n=29)	44	75,86	14	24.14	18	62.07	8	27.59	3	10.34
Контрольная группа (n=31)	55	88,71	7	11.29	25	80,65	5	16,13	1	3,23

n – количество обследованных больных; * n – количество протестированных аллелей

Если фактор не оказывает влияния, то он равен единице. Чем выше R, тем больше значимость фактора для возникновения данного вида патологии (таблица 4).

Таблица 4 – Композитная оценка прогностической карты у женщин с диагностированной при АФС и гестационной гипертензией

Факторы риска		%	НПВ	Р	Икс		
						Мин	Максимум
Осложненный акушерский анамнез	Есть	73,1	0,571	2505	1429	1429	3582
	Нет	29,2	1429		3582		
осложненный гинекологический анамнез	Есть	69,2	0,667	2000	1333	1333	2667
	Нет	34,6	1333		2667		
А – неблагоприятный аллельный вариант	Есть	26,9	0,727	1750	1273	1273	2227
	Нет	15,4	1273		2227		
гена F2Ассоциация полиморфизма гетерозиготного типа типа G / A	Есть	55,8	0,389	4143	1611	1611	6675
	Нет	13,5	1611		6675		
АФА (антифосфолипидные антитела)	Есть	36,0					
	Нет	34,0					
Гематокрит, %	Есть	34,6	0,500	3000	1500	1500	4500
	Нет	11,5	1500		4500		
АЧТВ, сек	Есть	48.1	0,276	6250	1724	1724	10 776
	Нет	7.7	1724		6250		
Фибриноген, г/л	Есть	21,2	0,706	1833	1294	1294	2373
	Нет	11,5	1294		2373		
Тромбоциты, х109	Есть	23.1	0,588	2,40	1412	1412	3388
	Нет	9,6	1412		3388		
ПТИ, %	Есть	23.1	0,622	2215	1378	1378	3053
	Нет	10.4	1378		3053		
Фибринолиз с эуглобулином, мин	Есть	44,2	0,496	3033	1504	1504	4562
	Нет	14,6	1504		4562		
Ортофенантролиновый тест, мг/мл	Есть	48.1	0,561	2564	1439	1439	3689
	Нет	18,8	1439		3689		
САД, мм рт. св.	>4,19	55,8	1252	1673	2094	1252	2094
	<4,19	33,3	0,748		1252		
ДАД, мм рт. св.	>2,93	53,8	1206	1520	1834	1206	1834
	<2,93	35,4	0,794		1206		
Суточный диурез, мл	>3,73	94,2	1346	2056	2766	1346	2766
	<3,73	45,8	0,654		1346		

В дополнение к таблице прогнозов мы также изучали вероятностное распределение факторов риска. Это тематическое исследование было проведено следующим образом.

В таблице предсказания определяем минимальный показатель коэффициента предсказания (X) и добавляем его. Этот размер является начальным показателем риска вышеуказанной патологии. В этом случае разброс фактора риска составляет около 19,7÷53,5.

Таблица 5 – При наличии внешнесекреторной недостаточности распространенность и показатели развития отдельных факторов риска

Распространять	Размер спреда	Индикаторы риска
Маловероятно	19,7–31,0	Хороший прогноз
Средняя вероятность	31,1–42,4	Внимание
Вероятность высока	42,5–53,5	Плохой прогноз

Разработанная «прогностическая карта» показывает, что чем выше нормализованный интегральный индекс фактора риска у женщин с АФС, тем выше риск этого заболевания, и может быть принят в качестве неблагоприятного предиктора в связи с высоким фактором риска этого заболевания (рисунок 2).

Рисунок 2 – Алгоритм диагностики и профилактики у беременных с АФС

Разработанная «прогностическая карта» позволяет оценить вероятность развития осложнений АФС при сочетании нескольких факторов риска. Низкий уровень риска и вероятности обычно определяется в районе 19,7–31,0. 31,1–42,4 считается средним риском развития АФС, а 42,5–53,5 – высоким риском развития гипертензивних нарушений у беременных с АФС.

Таким образом, аутоантитела к фосфолипидам при гипертензивных расстройствах обнаруживались практически у всех женщин с преморбидным фоном. Выявление гипертензивных расстройств у беременных с АФС обуславливает отнесение ее к группе высокого риска в связи с патологиями, приводящими к ряду осложнений беременности: преждевременные роды 20,4 %, отслойка плаценты 12 %, антенатальная гибель плода 6,6 % и 40 % в анамнезе неразвивающая беременность. Неблагоприятная аллель А и гетерозиготный тип генотипа А/А гена F2 являются одним из важных молекулярно-генетических маркеров развития гипертензивных нарушений в популяции Узбекистана

(R<0,01). Частота встречаемость мутаций в группе, определяемой с АФС. У беременных с гестационной гипертензии количество антифосфолипидных антител находится в прямой высокой корреляции (r=0,65) у женщин основной группы, у них отмечалось нарушения гемостазиологических показателей. Разработанная «прогностическая карта» позволяет оценить вероятность развития осложнений АФС при сочетании нескольких факторов риска. Низкий уровень риска и вероятности обычно определяется в районе 19,7–31,0; 31,1–42,4 считается средним риском развития АФС, а 42,5–53,5 – высоким риском развития гипертензивних нарушений у беременных с антифосфолипидним синдромом. Всех беременных с отягощенным анамнезом входящих в группе риска перинатальных осложнений, рекомендовано модификационный образ жизни, применения гипотензивних средств на фоне антикоагулянтов и антиагрегантов в прегравидарном периоде и во время беременности по разработанному алгоритму.

В зависимости от процента встречаемости гена G2021A нормальный G-аллель наблюдался у 76,67 % беременных с АФС+ с гестационной гипертензией. С другой стороны, этот показатель составил 75,86 % у беременных без АФС с гестационной гипертензией и 88,71 % в контрольной группе. Мутантный аллель был обнаружен у 11,29 % беременных контрольной группы, а в первой и второй группах он составил 23,33 % и 24,14 % соответственно (таблица 6).

Таблица 6 – Результаты полиморфизма генотипов гена G2021A у беременных с гестационной гипертензией и относительно здоровых беременных

Аллели и генотипы	Количество проверенных аллелей и генотипов				χ2	p	RR	95 % CI	OR	95 % CI
	Основная группа		Контрольная группа							
	n	%	N	%						
G	90	76,3	55	88,7	4.0	p = 0,05	0,9	0,57–1,29	0,4	0,17–0,98
A	28	23,7	7	11.3	4.0	p = 0,05	1,2	0,3–4,54	2,4	1,02–5,86
G/G	38	64,4	25	80,6	2,6	p = 0,20	0,8	0,46–1,39	0,4	0,16–1,21
G/A	14	23,7	5	16.1	0,7	p = 0,50	1,5	0,78–2,76	1,6	0,53–4,97
A/A	7	11,9	1	3.2	1,9	p = 0,20	3,7	2,01–6,74	4.0	0,55–29,82

По процентному распределению доброкачественных вариантных генотипов по гену G2021A у всех беременных с гестационной гипертензией и в контрольной группе установлено превосходство второй группы над первой (3,3 и 80,6 % соответственно). Гетерозиготный генотип показал практически одинаковый результат в двух группах испытуемых (20 % и 27,6 % соответственно). Гетерозиготный генотип является фактором, влияющим на развитие гестационной гипертензии, и этот вариант имеет большое значение. (χ2=0,7; RR=1,6; 95 % CI: 0,53–4,97; p=0,5). Однако при изучении мутантной формы A/A было установлено, что она выявлялась в большинстве случаев у пациенток, в отличие от контрольной группы, и подтверждалась как важный фактор риска развития гестационной гипертензии (11,9 % и 3,2 % соответственно; χ2=1,9; RR=4,0; 95 % CI: 0,55–29,82; p<0,2).

В I группе 30 женщин с гестационной гипертензией с АФСом хорошее качество аллель G выявлялся в 83,3 % (50/60) и неблагоприятный аллель A – в 16,6 % (10/60)

случаев. У женщин физиологически беременных G2021A F2 гена 82,3 % (51/62), а аллель А выявлен у 17,7 % (11/62); ($\chi2$=0,02 RR=0,88; OR=0,93; 95 % CI 0,36–2,38).

В ходе исследования, когда мы разделили полиморфное распространение гена G2021A на группы, у пациенток с гестационной гипертензией было установлено, что он является важным и достоверным фактором развития мутантной формы (A/A) у пациенток с антифосфолипидным синдромом ($\chi2$=1,9; OR=4; 95 % CI: 0,55–2,82; p=0,2). В частности, в нашем исследовании преобладала гомозиготная форма генотипа – вариант (G/G) с достоверной разницей в контрольной группе (80,6 %), этот вариант составил 66,7 % у беременных с GG с АФС(+). Мутантная форма гомозиготного генотипа выявляется у 13,3 % беременных с гестационной гипертензией, антифосфолипидные антитела, а гетерозиготного генотипа – у 20 %. У относительно здоровых беременных этот показатель составил 3,2 и 16,1 % соответственно (таблица 7).

Таблица 7 – Результаты генотипирования полиморфизма гена G2021A у беременных с антифосфолипидным синдромом гестационной гипертензии и у здоровых беременных

Аллели и генотипы	Количество проверенных аллелей и генотипов				$\chi2$	P	RR	95 % CI	OR	95 % CI
	АФС при гестационной гипертензии		Контрольная группа							
	n	%	N	%						
G	46	76,7	55	88,7	3.1	p=0,10	0,9	0,42–1,78	0,4	0,16–1,1
A	14	23,3	7	11.3	3.1	p=0,10	1,2	0,34–3,98	2,4	0,91–6,31
G/G	20	66,7	25	80,6	1,5	P=0,30	0,8	0,31–2,21	0,5	0,15–1,53
G/A	6	20,0	5	16.1	0,2	P=0,70	1,2	0,37–4,11	1,3	0,35–4,81
A/A	4	13.3	1	3.2	2.1	p=0,20	4.1	1.49–11.47	4.6	0,57–37,08

Распределение генотипов по изучаемым полиморфным локусам проверяли на равновесие Харди-Вайнберга. Ожидаемый результат наблюдался на высоком уровне в основной группе генотипов G2021A (таблица 8).

Таблица 8 – Соответствие генотипа полиморфизма гена G2021A уравнению Харди-Вайнберга у беременных основной группы

Основная группа					
Аллели	Частота аллеля				
G	0,76				
A	0,24				
Генотипы	Частота генотипа		$\chi2$	p	Df
G/G	0,64	0,58	0,39		
G/A	0,24	0,36	2,53		
A/A	0,12	0,06	4.07		
Общее количество	Один	Один	7	0,005	Один

Результаты оценки прогностической способности (AUC) составили 0,57, 0,56 и 0,57 соответственно. Хотя прогностические значения были скромными, моделирование было более надежным у беременных без антифосфолипидного синдрома, чем у беременных с антифосфолипидным синдромом (таблица 9).

Таблица 9 – Результаты оценки эффективности прогнозирования полиморфизма гена G2021A по аллелю A в патогенезе гестационной гипертензии

Фактор	Группы	SE	SP	AUC	OR	95 % CI	P
A	Основная группа // Контрольная группа	0,89	0,24	0,57	2,44	1,02–5,84	0,2
	Гестационная гипертензия с АФС // Контрольная группа	0,89	0,23	0,56	2,39	0,91–6,3	0,33
	Гестационная гипертензия без АФС // Контрольная группа	0,89	0,24	0,57	2,5	0,95–6,6	0,5

Гипертензивные состояния во время беременности могут быть признаком тромбофилии. Если принять во внимание, что возникновение гиперкоагуляции на фоне скрытых генетических тромбофилий при развитии преэклампсии и эклампсии инициирует этот процесс, то, несомненно, лечение этой патологии с помощью антикоагулянтной, антиоксидантной и витаминотерапии до беременности и во время беременности будет иметь хорошее влияние на нормальное развитие плода.

В то же время исследование показало, что гетерозиготный генотип также оказывает индуцированное влияние на развитие гестационной гипертензии ($\chi2$=0,7; p=0,50). Однако в основной группе, а также в группах АФС (+) и АФС (-) гомозиготный вариант хорошего типа играл протективную роль в отношении возникновения гестационной гипертензии. Что касается уравнения Харди-Вайнберга, мы обнаружили высокодостоверную разницу между ожидаемыми и наблюдаемыми результатами в основной группе ($\chi2$=4,07). Оценка эффективности предсказания полиморфизма, как упоминалось выше, показала только 0,55, что означает недостоверность предсказания эффективности в отношении мутантного аллеля и генотипа.

Отсюда можно сделать вывод, что мутантная форма гена (A/A) G2021A(rs180133) играет важную индуктирующую роль в патогенезе гестационной гипертензии.

Также было важно увидеть частоту выявления сопутствующей патологии в каждой исследуемой группе. У беременных с диагнозом АФС с гестационной гипертензией было встречаемость в большинстве случаев анемия 1,2 степени – 43,1 %, эндокринопатии (сахарный диабет, заболевания щитовидной железы – 32,1 %, заболевания мочевыводящих путей – 14,7 %, варикозная болезнь). Аутоантитела к фосфолипидам при гипертензивных расстройствах обнаруживались практически у всех женщин с преморбидным фоном. Выявление гипертензивных расстройств у беременных обуславливает отнесение ее к группе высокого риска в связи с патологиями, приводящими к ряду осложнений беременности:, таких как преждевременные роды 20,4 % (6 случаев из 30), отслойка нормально расположенной плаценты 12 %, антенатальная гибель плода 2,6 %. А у беременных с гестационной гипертензией без АФС встречаемость болезный анемия выявлена в 34,7 % случаев,

варикозная болезнь в 27,5 %, заболевания мочевыводящих путей в 24,7 % случаев. Анемия выявлена в 26,3 % случаев и у женщин сусловно физиологическим течением беременности.

В результате углубленного анализа акушерского анамнеза обследованных беременных неразвивающаяся беременность выявлена у 40 % беременных с диагнозом АФС (12 из 30 случаев) и у 10,3 % беременных без диагноза АФС (3 из 29 случаев).

Таким образом, аллель А и гетерозиготный тип G/A генотипа гена F2 могут быть одними из важных молекулярно-генетических маркеров развития АФС в популяции Узбекистана (R<0,01).

Анализ полученных данных показывает, что все полиморфизмы генотипа G/A гена F2 встречаются у женщин с гестационной гипертензией и в контрольной группе. Изучение генетической структуры этого маркера указывает на то, что мутационная способность гена относительно высока. в группе женщин с гестационной гипертензии с диагнозом АФС по сравнению с контрольной группой.

Выводы. Полученные данные показали, что чаще встречается неблагоприятный аллель А гена F2 (эндокринопатии), свидетельствующий о наличии аутоиммунных процессов в организме, это положение подтверждает данные литературы, а в профилактике АФС наблюдается выявление факторов риска у женщин с гестационной гипертензией. Таким образом, аутоантитела к фосфолипидам при гипертензивных расстройствах обнаруживались практически у всех женщин с преморбидным фоном. Выявление гипертензивных расстройств у беременных с антифосфолипидним синдромом обуславливает отнесение ее к группе высокого риска в связи с патологиями, приводящими к ряду осложнений беременности: преждевременные роды – 20,4 %, отслойка плаценты – 12 %, антенатальная гибель плода– 6,6 % и 40 % – в анамнезе неразвивающая беременность. Неблагоприятная аллель А и гетерозиготный тип генотипа А/А гена F2 являются одним из важных молекулярно-генетических маркеров развития гипертензивных нарушений в популяции Узбекистана (R<0,01). Частота встречаемости мутаций в группе, определяемой с АФС. У беременных с гестационной гипертензией количество антифосфолипидных антител находится в прямой высокой корреляции (r=0,65) у женщин основной группы, у них отмечались нарушения гемостазиологических показателей. Всем беременным с отягощенным анамнезом, входящим в группу риска перинатальных осложнений, рекомендован модификационный образ жизни, применение антианемических средств (Ферлатум-фол) на фоне антикоагулянтов НМГ (ФЛЕНОКС), флеботоников (Флебодиа –600) и антиагрегантов (Димол 25мг) в прегравидарном периоде и во время беременности.

Литература

1. Dustova, N.K., Babadjanova, G.S., Ikhtiyarova, G.A. Pathogenetic reasons for the development of varicose disease in pregnant women / N.K. Dustova, G.S. Babadjanova, G.A. Ikhtiyarova // Central asian journal of pediatrics. – 2(2)2019.

2. Gagnier, J.J., Kienle, G., Altman, D.G., Moher, D., Sox, H., Riley, D. Рекомендации CARE: разработка рекомендаций по составлению клинических случаев на основе консенсуса / Gagnier JJ, Kienle G, D.G. Altman [et al.] // Glob Adv Health Med. – 2013; 2: 38–43.

3. Ikhtiyarova, G.A., Dustova, N.K., Tosheva, I.I., Kurbanova, Z.Sh., Navruzova, N.O. Clinical manifestations of COVID-19 coronavirus infection in pregnant women, measures for pregnancy and childbirth / G.A. Ikhtiyarova [et al.] // Methodical recommendation. – 2020

4. Ikhtiyarova, G.A., Dustova, N.K., Khasanova, M.A., Suleymanova, G.S., Davlatov, S.S. Pathomorphological changes of the placenta in pregnant women infected with coronavirus covid-19 / G.A. Ikhtiyarova [et al.] // International Journal of Pharmaceutical Research. – 2021, 13(1). – С. 1935–1942

5. Ikhtiyarova, G.A., Tosheva, I.I., Aslonova, M.J., Dustova, N.K. Prenatal rupture of amnion membranes as A risk of development of obstetrics pathologies / G.A. Ikhtiyarova [et al.] // European Journal of Molecular and Clinical Medicine. – 2020, 7(7). – С. 530–535

6. Mao, L., Jin, H., Wang, M., Hu, Y., Chen, S., He, Q. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China / L. Mao [et al.] // JAMA Neurol. – 2020.

7. Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China / D. Wang [et al.] // JAMA. – 2020.

8. Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou [et al.] // Lancet Lond Engl. – 2020. – 395:1054–62.

9. Аржанова, О.Н., Кошелева, Н.Г., Громыко, Г.Л. Плацентарная недостаточность: Диагностика и лечение: Учеб. Пособие / О.Н. Аржанова [и др.] . – Санкт-Петербург., 2017. – С. 32.

10. Ахмедов, Ф.К., Туксонова, Д.И., Негматуллаева, М.Н., Дустова, Н.К. Сердечная и почечная гемодинамика у беременных с преэклампсией на фоне ожирения / Ф.К. Ахмедов, Д.И. Туксонова, М.Н. Негматуллаева, Н.К. Дустова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. Москва. – 2016 – №11 – С. 18–20.

11. Бахрамова, Ш.У., Ихтиярова, Г.А. Лечебно-профилактические меры осложнений антифосфолипидного синдрома сочетанного с гестационной гипертензией / Ш.У. Бахрамова, Г.А. Ихтиярова // Тиббиётда янги кун. – 2022. – С.100–104

12. Бахрамова, Ш.У., Ихтиярова, Г.А. Молекулярно-генетические аспекты гестационной артериальной гипертензии во время беременности / Ш.У. Бахрамова, Г.А. Ихтиярова // Вестник Ташкентской медицинской академии № 1. – 2022.

13. Бахрамова, Ш.У. Identification of a group of risk in the structure of antiphospholipid syndrome: to prevent obstetric complications / Ш.У. Бахрамова // Тиббиётда янги кун. – Бухара, 2021. – Vol. 3(35/1). – С.47–49

14. Бахрамова, Ш.У., Ихтиярова, Г.А., Дустова, Н.К., Кудратова, Р.Р. Thrornbophilic cornplications in thedevelopment ofgestional hypertension (Review) / Ш.У. Бахрамова, Г.А. Ихтиярова, Н.К. Дустова, Р.Р. Кудратова // Annals of the Romanian Society for Cell Biology. – Romania, 2021. – Vol.25 (1), – P.6198–6205. Scopus.

15. Брюэр, Дж., Оуэнс, М.Ю., Уоллес, К., Ривз, А.А., Моррис, Р., Хан, М.. Синдром задней обратимой энцефалопатии у 46 из 47 больных эклампсией / Дж. Брюэр [и др.] // Am J Obstet Gynecol. – 2018; 208: 468.e1–6.

16. Генеральная ассамблея Всемирной медицинской ассоциации. Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации: этические принципы медицинских исследований с участием людей // J Am Coll Dent. – 2016; 81: 14–8.

17. Дустова, Н.К. Гипертоническая болезнь и беременность / Н.К. Дустова // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – 2014. – Т.2. – С. 86.

18. Дустова, Н.К. Особенности течения беременности и её исход в зависимости от степени тяжести преэклампсии / Н.К. Дустова // Проблемы биологии и медицины. – 2016. – Т. 1. – С. 129.

19. Ихтиярова, Г.А., Дустова, Н.К., Кудратова, Р.Р., Бахрамова, Ш.У., Хафизова, Д.Б. Pre-course training of wornen with reproductive loss of fetus in anamnesis / Г.А. Ихтиярова, Н.К. Дустова, Р.Р. Кудратова, Ш.У. Бахрамова, Д.Б. Хафизова // Annals of the Romanian Society for Cell Biology. – Romania, 2021. – Vol.25 (1). – P.6219–6226. Scopus.

20. Ихтиярова, Г.А. Гемодинамические изменения у родильниц, перенесших тяжелую преэклампсию и ее реаблитация: Монография / Г.А. Ихтиярова. – Бухара; «Дурдона», 2015. – 155 с.

21. Ихтиярова, Г.А. Оптимизация диагностики и методы прерывания беременности в различные сроки гестации у женщин с антенатальной гибелью плода: Монография / Г.А. Ихтиярова. – Бухара; «Дурдона», 2015. – 155 с.

22. Ихтиярова, Г.А., Хайбуллина, З.Р., Сулейманова, Г.Г. Исследование эффектов сверхмалых доз антиоксидантов на липидный компонент клеток мозга при экспериментальной перинатальной гипоксии / Г.А. Ихтиярова, З.Р. Хайбуллина, Г.Г. Сулейманова // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – 2019. – №3 – 4. – С. 4 – 7.

23. Ихтиярова, Г.А., Хайбуллина, З.Р., Сулейманова, Г.Г. Молекулярные механизмы действия антиоксидантов на липидный компонент клеток мозга при экспериментальной внутриутробной гипоксии плода / Г.А. Ихтиярова, З.Р. Хайбуллина, Г.Г. Сулейманова // Инфекция, иммунитет и фармакология научно-практический журнал. – 2019. – № 5. – С. 280–283.

24. Ихтиярова, Г.А., Ходжаева, Н.Б., Косимова, Н.И. Этиология варикозного расширение вен малого таза при беременности / Г.А. Ихтиярова, Н.Б. Ходжаева, Н.И. Косимова // Проблемы биологии и медицины. Самарканд. – 2017г. – №1 (68). – С.154–155.

25. Ихтиярова, Г.А., Ярматова, Ш.З., Хафизова, Д.Б., Бахрамова, Ш.У. Adverse outcomes of assisted reproductive technologies in women with miscarriage in the presence of antiphospholipid antibodies / Г.А. Ихтиярова, Ш.З. Ярматова, Д.Б. Хафизова, Ш.У. Бахрамова // Frontiers in Bioscience-Landmark. – Singapore 2022. – P. 1093–9946. Scopus.

26. Кириенко, А.И., Богачев, В.Ю., Прокубовский, В.И. Варикозная болезнь вен малого таза. Флебология / Под ред. В.С. Савельева. – Москва: Медицина, 2015. – С. 246.

27. Мозес, В.Г., Ушакова, Г.А. Варикозное расширение вен малого таза у женщин в основные возрастно-биологические периоды жизни: клиника, диагностика, профилактика / В.Г. Мозес, Г.А. Ушакова. – Москва: ЭликсКом 2016. – С. 104.

28. Мурашко, А.В., Кумыкова, З.Х. Хроническая венозная недостаточность и беременность / А.В. Мурашко, З.Х. Кумыкова // Consilium Medicum, Гинекология. – 2017. – № 9. – С. 50–52.

29. Мусоев, Т.Я., Ашурова, Н.Г., Шодиев, Б.В. Результаты лечения варикозного расширения вен органов малого таза у женщин / Т.Я. Мусоев, Н.Г. Ашурова, Б.В. Шодиев // Republic Scientific Practical Conference “Actual problems in healthcare of motherhood and childhood”. – 2015. – С.76–77

30. Озерская, И.А., Агеева, М.И. Хроническая тазовая боль у женщин репродуктивного возраста / И.А. Озерская, М.И. Агеева // Ультразвуковая диагностика. – Москва: Видар, 2019. – С. 299.

MOLECULAR GENETIC MARKERS OF THE RISK OF DEVELOPING HYPERTENSION IN PREGNANT WOMEN WITH ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

Ikhtiyarova G.A., Bakhranova Sh.U., Aslonova M.J.

Bukhara State Medical Institute
Department of Obstetrics and Gynecology,
Bukhara, Republic of Uzbekistan

The article presents data on the role of thrombophilic conditions in obstetrics and gynecology: infertility, pre-embryonic losses, early miscarriages, intrauterine growth retardation syndrome, pre-eclampsia, thrombosis, antenatal fetal death, miscarriage and fetal loss syndrome. Issues of not only thrombotic, but also non-thrombotic mechanisms of the influence of thrombophilia on reproductive losses, the use of low molecular weight heparins in combination with Diosmin-600 to improve the outcome of childbirth in women with a history of fetal death and hereditary thrombophilia are discussed.

Keywords: thromboembolic complications, thrombophilia, antiphospholipid syndrome, fetal loss syndrome, intrauterine fetal growth retardation syndrome.

Поступила 15.10.2023

УДК 616.441-008.64-053.1:[616.831+616.24+616.441]:575.224

СЛУЧАЙ ПОЗДНЕЙ МАНИФЕСТАЦИИ ПЕРВИЧНОГО ВРОЖДЕННОГО ГИПОТИРЕОЗА В СОСТАВЕ СИНДРОМА «МОЗГ – ЛЕГКИЕ – ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА» ВСЛЕДСТВИЕ МУТАЦИИ В ГЕНЕ NKX2-1

Калинина Е.А.[1], Зобикова О.Л.[1], Жевнеронок И.В.[1], Солнцева А.В.[2]

[1] Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
[2] Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Современные возможности ДНК-диагностики позволяют установить диагноз орфанных заболеваний, уточнив молекулярно-генетическую основу патологии. Это дает возможность достоверно оценить генетический риск для потомства и провести пренатальную диагностику в семьях с высокой вероятностью рождения больного ребенка. В статье представлены данные об эпидемиологии, молекулярно-генетической основе, патогенезе, вариабельности клинических проявлений синдрома «мозг – легкие – щитовидная железа», а также описание собственного клинического наблюдения пациента с данным синдромом с поздней манифестацией первичного врожденного гипотиреоза.

Ключевые слова: синдром «мозг – легкие – щитовидная железа», NKX2-1, дисгенезия щитовидной железы, генетика, фактор транскрипции щитовидной железы-1.

Введение. Синдром «мозг – легкие – щитовидная железа» (МЛЩЖ) представляет собой орфанное генетическое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования. Редкость патологии не позволяет точно оценить распространенность синдрома. В настоящее время в мире описано около 120 пациентов с синдромом МЛЩЖ [1]. В основе заболевания лежит мутация в гене NKX2-1 (фактор транскрипции щитовидной железы-1, TTF-1), который расположен на длинном плече 14 хромосомы (14q13) и содержит 3 экзона [2]. В исследованиях на экспериментальных мышах была доказана роль гена NKX2–1 в эмбриогенезе мозга, щитовидной железы и легких (рисунок 1).

Рисунок 1 – Роль NKX2-1 в процессах эмбриогенеза [3]

В процессе эмбриогенеза экспрессия гена NKX2-1 начинается в переднем мозге (базальных ганглиях и гипоталамусе) и зачатке щитовидной железы на 32-й день гестации, а с 11 недели гестации – в легких. Ген NKX2-1 играет определяющую роль в развитии щитовидной железы, регулируя транскрипцию генов рецепторов тиреоглобулина, тиреопероксидазы, а также рецептора тиреотропного гормона в фолликулярных клетках щитовидной железы совместно с геном PAX8. В процессе дифференцировки клеток фактор транскрипции щитовидной железы необходим для торможения процессов апоптоза, однако он не участвует в формировании самих клеток [4]. Мутации NKX2-1 в большинстве случаев приводят к агенезии или эктопии органа вследствие патологической миграции клеток-предшественников щитовидной железы [5]. Кроме того, ген NKX2-1 необходим для поддержания нормальной функции дифференцированной щитовидной железы у взрослых [4].

Ген NKX2-1 выполняет и экстратиреоидные функции. В легких ген NKX2-1 участвует в процессах дифференцировки на ранних стадиях морфогенеза. Уже с 11-й недели гестации NKX2-1 способствует продукции сурфактанта пневмоцитами II порядка, регулирует транскрипцию сурфактантных белков A, B, C в эпителиальных клетках легких, снижая продукцию сурфактанта [6].

В головном мозге NKX2-1 активирует нейроны и процессы миграции клеток, формирующих передний мозг и гипоталамус. Тем не менее к настоящему времени роль NKX2-1 в развитии центральной нервной системы до конца не изучена [2].

Для мутации гена NKX2-1 характерен аутосомно-доминантный тип наследования с неполной пенетрантностью и вариабельной экспрессивностью. Генетический риск

для потомства составляет 50 % в случае наличия мутации у одного из родителей. Однако в большинстве случаев синдром МЛЩЖ возникает de novo.

Классическими проявлениями синдрома МЛЩЖ являются доброкачественная наследственная хорея, гипотиреоз и респираторный дистресс-синдром (РДС). Однако триада симптомов встречается только у половины пациентов с мутацией NKX2-1. По данным Carré A. (2009), ведущими признаками мутации гена NKX2-1 являются сочетание неврологических симптомов и гипотиреоза у 80 % пациентов, у 50 % развивается полная триада синдрома [7]. В то же время Patel NJ (2014) отмечал поражение головного мозга и щитовидной железы только у 30 % пациентов, а изолированную хорею – в 13 % случаев заболевания [1] (таблица 1).

Таблица 1 – Варианты клинических проявлений мутации в гене NKX2-1 со стороны органов-мишеней [1]

Орган-мишень	Частота (%)	Клинические проявления
Головной мозг	90	Доброкачественная наследственная хорея Атаксия Интенционный тремор, миоклонус Дизартрия Задержка психоречевого развития Пирамидная симптоматика Аутизм
Щитовидная железа	67–90	Гипотиреоз с дисгенезией щитовидной железы или без нее
Легкие	50–78	РДС новорожденных Рецидивирующие респираторные инфекции Интерстициальное заболевание легких Карцинома легких
Другие органы	Частота неизвестна	Гиподонтия, олигодонтия ВАМП: пузырно-мочеточниковый рефлюкс, мегацистис, гипоспадия Эндокринные нарушения: гипогонадотропный гипогонадизм, низкорослость, дефицит гормона роста ВПС: септальные пороки, открытое овальное окно [6] Кифоз

Степень тяжести проявления каждого отдельного составляющего признака синдрома вариабельна. Экспрессивность и фенотипическая пенетрантность могут значительно отличаться даже в пределах одной семьи [5]. Это связано с характером экспрессии гена NKX2-1, с типом мутации, размером делеции или наличием мутации в функциональном домене. Наиболее частыми мутациями гена транскрипции фактора щитовидной железы-1 являются сдвиг рамки считывания или делеции, которые приводят к укорочению длины белка и характеризуются выраженными неврологическими, легочными и тиреоидными проявлениями синдрома МЛЩЖ. Миссенс-мутации ассоциируются с более легким течением заболевания, а также неполным спектром симптомокомплекса [1, 2].

Поражение нервной системы является самым частым проявлением заболевания и выявляется у 90 % пациентов с мутациями в гене NKX2-1. В неонатальном периоде неврологические симптомы неспецифичны и проявляются мышечной гипотонией, задержкой моторного развития. В большинстве случаев синдром манифестирует в раннем детском возрасте преимущественно в виде доброкачественной наследственной хореи, особенностью которой является непрогрессирующее течение. Дебют неврологической симптоматики может быть вплоть до подросткового возраста.

Однако со второго десятилетия жизни степень выраженности неврологических проявлений уменьшается. Хореические гиперкинезы мимической мускулатуры, конечностей, туловища усиливаются при стрессе и исчезают во сне. Встречаются и другие двигательные нарушения: интенционный тремор, дизартрия, атаксия. Структурная патология головного мозга для мутации NKX2-1 не типична. Помимо двигательных для заболевания характерны также нервно-психические нарушения – гиперактивность, задержка речевого развития, аутизм [8].

Поражение щитовидной железы также является частым проявлением синдрома МЛЩЖ. В большинстве случаев тиреоидная патология диагностируется в неонатальном периоде при проведении массового неонатального скрининга, что важно для своевременного назначения заместительной терапии левотироксином [9]. Однако у части пациентов возможна поздняя манифестация первичного врожденного гипотиреоза. Это затрудняет раннюю диагностику гипотироксинемии [7]. Морфологической основой тиреопатии является как дисгенезия органа в виде его гипоплазии (35 %), агенезии и гемиагенезии (10 %), так и нормальные размеры щитовидной железы [10]. Степень недостаточности гормонов щитовидной железы варьирует от манифестного гипотиреоза до субклинического. Важно отметить, что врожденный гипотиреоз может быть единственным проявлением расстройства, связанного с мутациями в гене NKX2-1 [1].

Поражение легких может диагностироваться как в составе триады симптомов заболевания, так и являться единственным клиническим проявлением мутации NKX2–1. Легочные изменения менее специфичные при синдроме МЛЩЖ. В неонатальном периоде возможно развитие РДС новорожденных, связанного со снижением синтеза сурфактанта. Наиболее легкая манифестация заболевания проявляется рецидивирующими респираторными инфекциями у детей раннего возраста. Для детей старшего возраста характерны интерстициальные заболевания легких, бронхиальная астма. У пожилых пациентов возможно формирование фиброза [1]. По некоторым данным, у пациентов с мутацией NKX2-1 и легочной манифестацией заболевания высока вероятность летального исхода (16–24 %) [5, 11]. Кроме того, выявлена мутации в гене NKX2-1 с развитием рака легких [12].

Помимо неврологических, тиреоидных и легочных проявлений пациенты с мутациями NKX2-1 имеют характерные особенности фенотипа в виде выступающего лба, гипертелоризма, высокого неба, микрогнатии [8, 13].

Ниже представляем наше наблюдение подтвержденного случая мутации в гене NKX2-1 в форме классической триады синдрома и с поздней манифестацией первичного врожденного гипотиреоза.

Клиническое наблюдение. Мальчик К., родился от 2 беременности, протекавшей без особенностей, 2 срочных родов в 41 неделю. Масса тела при рождении 3480 г, рост 50 см, окружность головы 34 см, оценка по шкале Апгар 8/8 баллов. Ребенок выписан домой на 5 сутки без указания на патологию. Семейный анамнез не отягощен – родители соматически здоровы, близкородственный брак отрицают. Результат неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз, взятый на 4 сутки жизни, не выявил отклонений (уровень тиреотропного гормона (ТТГ) 13,63 мМЕ/л при норме до 15). В анамнезе у ребенка частые респираторные инфекции (6–9 раз в год), начиная с первого месяца жизни в форме ринофарингитов, бронхитов без склонности к обструкции, течение не затяжное, пневмоний не было.

На первом году жизни ребенок наблюдался неврологом в связи с задержкой моторного развития: голову держит с 5 месяцев, переворачивается с 1 года, ползает

и сидит с 2 лет, встал у опоры в 2,5 года. С началом ходьбы в 2,7 лет стали очевидны неустойчивость походки и частые падения. Для дополнительного обследования с целью верификации диагноза пациент был госпитализирован в отделение неврологии с диагнозом: миопатия, нижний парапарез, задержка речевого развития. На электронейромиографии (ЭНМГ) отмечено снижение суммарной биоэлектической активности дистальных мышц нижних конечностей. МРТ головного мозга без признаков патологических изменений. Впервые было выполнено ультразвуковое исследование щитовидной железы, выявлена агенезия правой доли органа, в левой доле визуализируется очаговое образование без капсулы сниженной эхогенности 1,8х3,8 мм, объем левой доли органа 1,1 см³. Уровень ТТГ в сыворотке крови умеренно повышен до 14,23 мМЕ/л (референтные значения 0,6 – 4,65 мМЕ/л), свободный тироксин – 11,08 пмоль/л (референтные значения 8,5 – 22,8 пмоль/л). Ребенок проконсультирован эндокринологом, выставлен диагноз: первичный врожденный гипотиреоз без зоба (E03.1), назначен левотироксин натрия в дозировке 1 мкг/кг/сут. Учитывая наличие очагового образования в щитовидной железе, дополнительно пациент проконсультирован онкотиреоидологом Республиканского центра опухолей щитовидной железы, данных за онкопатологию не выявлено, дозировка левотироксина скорректирована до 1,7 мкг/кг/сут.

На фоне лечения и реабилитационных мероприятий существенной динамики неврологического статуса не отмечено. Сохранялись жалобы на нарушение походки и координации, невозможность самостоятельного подъема и спуска по лестнице, появились периодические непроизвольные подергивания в конечностях, затрудняющие активность ребенка, в том числе прием пищи. С целью дообследования и уточнения диагноза пациент повторно госпитализирован в отделение патологии нервной системы в возрасте 4 лет. При осмотре невролог отмечает снижение мышечного тонуса в конечностях, сухожильно-периостальные рефлексы одинаковые с обеих сторон, низкие, почти отсутствуют. Гиперлордоз в поясничном отделе позвоночника. На ЭЭГ выявлены признаки умеренно выраженной дезорганизации биоэлектрической активности головного мозга с высоким индексом медленноволновой тета-активности. По результатам денситометрии значение минеральной плотности кости всего тела соответствует ожидаемым показателям для данного возраста. ЭхоКГ, ЭКГ, УЗИ органов брюшной полости патологии не выявили. Консультирован логопедом, отмечены задержка речевого развития. Ортопед – вальгусная установка нижних конечностей. Уролог – двухсторонний паховый крипторхизм. Проведено обследование врачом-генетиком, исключены наследственные болезни обмена веществ с гиперкинетическим синдромом и первичная мышечная дистрофия. По результатам обследования был выставлен диагноз: гиперкинетичекий синдром с умеренными двигательными и координаторными нарушениями, первичный врожденный гипотиреоз с агенезией правой доли и узловым образованием левой доли щитовидной железы, медикаментозная компенсация. Двухсторонний крипторхизм.

Повторная плановая госпитализация пациента в отделение для детей с патологией нервной системы в возрасте 5 лет. Сохраняются жалобы на частые падения, невозможность подъема и спуска по лестнице, прыжков на месте вследствие нарушения координации. Однако, со слов мамы, неврологические проявления не имеют прогрессирования в динамике. На момент осмотра физическое развитие соответствует возрасту. Отмечены особенности фенотипа: высокий лоб с выступающими лобными буграми, слегка запавшее переносье, короткий разрез глазных щелей, тонкий нос с заостренным кончиком, микрогения. Интеллект сохранен. На вопросы отвечает

по существу, дизартрия. Лицо симметричное, движения глазных яблок в полном объеме, язык по средней линии, глотание свободное, фонация не изменена, очаговой симптоматики нет. Мышечный тонус с тенденцией к гипотонии. Объем движений в конечностях физиологический. Сухожильно-периостальные рефлексы конечностей снижены, проба на сопротивление удовлетворительная. Садится из положения лежа с опорой на руку. Приседает глубоко без отрывания пяток, при вставании элементы симптома Говерса. При повторных пробах проявления нарастают. Походка атактическая с опорой на полную стопу, траектория движения не прямолинейная за счет гиперкинезов. Присутствуют гиперкинезы мимической мускулатуры. Ходьба на пятках и носках не затруднена, прыжки на двух ногах в виде пружинящих движений без отрыва стоп от пола. В позе Ромберга устойчив. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. Тест 6-минутной ходьбы от 285 м: при выполнении теста координаторные нарушения усилились, однократное падение после 5 минуты ходьбы.

На ЭЭГ диффузные изменения дизритмического характера. МРТ головного мозга, пояснично-крестцового отдела позвоночника – без структурной патологии. ЭКГ– неполная блокада правой ножки пучка Гиса. ЛОР – аденоиды 2 степени. Дефектолог – нерезко выраженное общее недоразвитие речи, минимальная дизартрия. Офтальмолог – гиперметропия слабой степени обоих глаз. УЗИ щитовидной железы – гипоплазия правой доли (объем 0,08 см³), практически весь объем правой доли занимает кистозная структура размером 6 х 6 х 4 мм, эхоструктура левой доли однородная, объем 0,7 см³. На фоне приема левотироксина в дозе 2,1 мкг/кг/сут достигнуто состояние эутиреоза. Выставлен диагноз: экстрапирамидный синдром в виде распространенных гиперкинезов с нарушением походки и координации, хореоатетоидным компонентом в дистальных отделах конечностей. Первичный врожденный гипотиреоз с дисгенезией щитовидной железы. Аденоиды 2 степени. Гиперметропия слабой степени ОН. Двухсторонний крипторхизм.

Пациенту проведено исследование методом полноэкзомного секвенирования. Установлен вариант нуклеотидной замены c.391C>E (p.GLN131*) гена NKX2-1 в гетерозиготном состоянии. Диагностированный вариант представлен в базах данных как патогенный и описан у пациентов с синдромом МЛЩЖ (синоним: хореоатетоз и врожденный гипотиреоз с нарушением легочной функции или без нее), OMIM 610978. Данный синдром имеет аутосомно-доминантный тип наследования. Подтверждение по Сэнгеру найденной мутации у пробанда и родителей запланировано. Уточнение наличия или отсутствия аналогичной мутации у родителей пробанда имеет важное значение для понимания типа наследования заболевания (унаследованный вариант или возникший de novo). Это позволит провести достоверное медико-генетическое консультирование в семье по вопросу генетического риска для потомства по заболеванию. Родители и старший сибс пробанда соматически здоровы, по данным УЗИ щитовидной железы, структурной патологии не выявлено, тиреоидные гормоны в сыворотке в пределах референтных значений.

Заключение. Синдром МЛЩЖ представляет собой редкую генетическую патологию с аутосомно-доминантным типом наследования. Характеризуется триадой неврологических, легочных и тиреоидных проявлений с вариабельной клинической картиной. Нередко заболевание имеет неполный клинический симптомокомплекс, что затрудняет раннюю диагностику патологии. Демонстрация данного клинического случая представляет практический интерес для врачей генетиков, неврологов, эндокринологов, неонатологов, педиатров, пульмонологов.

Литература

1. Patel, N.J. NKX2-1-related disorders [Electronic resource] / N.J. Patel, J. Jankovic. – Mode of access: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK185066/. – Date of access: 29.09.2023.

2. Thorwarth, A. Comprehensive genotyping and clinical characterisation reveal 27 novel NKX2-1 mutations and expand the phenotypic spectrum / A. Thorwarth [et al.] // J. of Med. Genet. – 2014. – Vol. 51, № 6. – P. 375–387.

3. Longmire, T.A. Efficient derivation of purified lung and thyroid progenitors from embryonic stem cells / T.A. Longmire [et al.] // Cell Stem Cell. – 2012. – Vol. 10, № 4. – P. 398–411.

4. De Felice, M. Thyroid development and its disorders: genetics and molecular mechanisms / M. De Felice, R. Di Lauro // Endocr. Rev. – 2004. – Vol. 25, № 5. – P. 722–746.

5. Peters, C. Diagnosis of endocrine disease: congenital hypothyroidism: update and perspectives / C. Peters, A.S.P. van Trotsenburg, N. Schoenmakers // Eur. J. of Endocrinol. – 2018. – Vol. 179, № 6. – P. R297–R317.

6. Kostopoulou, E. Genetics of primary congenital hypothyroidism-a review / E. Kostopoulou, K. Miliordos, B. Spiliotis // Hormones. – 2021. – Vol. 20, № 2. – P. 225–236.

7. Carre, A. Five new TTF1/NKX2.1 mutations in brain-lung-thyroid syndrome: rescue by PAX8 synergism in one case / A. Carre [et al.] // Hum. Mol. Genet. – 2009. – Vol. 18, № 12. – P. 2266–2276.

8. Gras, D. Benign hereditary chorea: phenotype, prognosis, therapeutic outcome and long term follow-up in a large series with new mutations in the TITF1/NKX2-1 gene / D. Gras [et al.] // J. of Neurol. Neurosurg. and Psychiatry. – 2012. – Vol. 83, № 10. – P. 956–962.

9. Makretskaya, N.A. Case of congenital hypothyroidism related to NKX2-1 / N.A. Makretskaya [et al.] // Prob. of Endocrinology. – 2016. – Vol. 62, № 3. – P. 21–24.

10. Peall, K.J. Benign hereditary chorea related to NKX2.1: expansion of the genotypic and phenotypic spectrum / K.J. Peall [et al.] // Dev. Med. and Child Neurol. – 2014. – Vol. 56, № 7. – P. 642–648.

11. Hamvas, A. Heterogeneous pulmonary phenotypes associated with mutations in the thyroid transcription factor gene NKX2-1 / A. Hamvas [et al.] // Chest. – 2013. – Vol. 144, № 3. – P. 794–804.

12. Yamaguchi, T. NKX2-1/TTF-1: an enigmatic oncogene that functions as a double-edged sword for cancer cell survival and progression / T. Yamaguchi [et al.] // Cancer Cell. – 2013. – Vol. 23, № 6. – P. 718–723.

13. Iwatani, N. Deletion of NKX2.1 gene encoding thyroid transcription factor-1 in two siblings with hypothyroidism and respiratory failure / N. Iwatani [et al.] // The J. of Pediatr. – 2000. – Vol. 137, № 2. – P. 272–276.

A CASE OF LATE MANIFESTATION OF PRIMARY CONGENITAL HYPOTHYROIDISM AS PART OF THE BRAIN–LUNG-THYROID SYNDROME DUE TO A MUTATION IN THE NKX2-1 GENE

Kalinina E.A.[1], Zobikova O.L.[1], Zhevneronok I.V.[1], Solntseva A.V.[2]

[1] State institution
«Republican Scientific and Practical Center for epidemiology and microbiology»,
[2] Belarusian State Medical University,
Minsk, Republic of Belarus

Modern possibilities of DNA diagnostics allow to establish the diagnosis of orphan diseases. This makes it possible to assess the risk of re-birth in the family of a child with a rare disease and to conduct a prenatal diagnosis in case of high risk. The article presents data on the epidemiology, molecular genetic basis, pathogenesis, variability of clinical manifestations of the brain- lung-thyroid syndrome, as well as a description of a patient's own clinical observation with this syndrome with a late manifestation of primary congenital hypothyroidism.

Keywords: brain – lung – thyroid syndrome, NKX2-1, thyroid dysgenesis, genetics, thyroid transcription factor-1.

Поступила 06.10.2023

УДК [617.542+616.381]-007.4(048.8)

АНОМАЛИИ РАСПОЛОЖЕНИЯ ОРГАНОВ И СОСУДОВ ГРУДНОЙ И БРЮШНОЙ ПОЛОСТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Лазаревич А.А.

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

Резюме. В статье описаны современные представления о классификации, этиологии, клинических проявлениях аномалий расположения органов и сосудов грудной и брюшной полостей. Рассчитана частота встречаемости этой группы патологии в Республике Беларусь, которая составила 1:7000 новорожденных.

Ключевые слова: situs inversus, декстрокардия, гетеротаксия.

Введение. Аномалии расположения органов и сосудов грудной и брюшной полостей являются врожденной патологией и составляют совокупность сердечных, сосудистых и висцеральных аномалий. Аномальное расположение сердца в грудной клетке впервые было научно описано в 1606 г. итальянским анатомом и хирургом Джеромом Фабрициусом. Марко Аурелио Северино использовал термин “декстрокардия” в 1643 г. при описании зеркального расположения внутренних органов пациента [1].

Известно более 50 наследственных синдромов, включающих в себя симптомокомплекс обратного расположения органов [2]. Истинная популяционная частота аномалий расположения органов и сосудов грудной и брюшной полостей достоверно неизвестна. У новорожденных с врожденными пороками сердца (ВПС) эти аномалии обнаруживают в 4–5 % случаев [5].

Цель исследования: представить частоту встречаемости аномалий расположения органов и сосудов грудной и брюшной полостей в Республике Беларусь и описать современные представления о классификации, этиологии, клинических проявлениях этой группы патологии.

Материалы и методы исследования. Обзор литературы выполнялся в поисковых системах PubMed, Wiley Online Library с использованием ключевых слов «situs inversus», «декстрокардия», «гетеротаксия» «аномалии расположения органов и сосудов грудной и брюшной полостей».

Для изучения частоты и спектра аномалий расположения органов и сосудов грудной и брюшной полостей в Республике Беларусь использовались данные Белорусского регистра врожденных пороков развития (ВПР) (генетический мониторинг). Регистр функционирует с 1979 г. и охватывает всю территорию Республики Беларусь. Регистрации подлежат в случае врожденной аномалии: дети в возрасте до 1 года, дети, умершие в возрасте до 1 года, мертворожденные (с 22 недель беременности и/или с массой тела 500 г и более) и плоды, абортированные по медико-генетическим показаниям.

Частота рассчитывалась на 10 000 новорожденных (живо- и мертворожденных) как отношение количества случаев аномалий расположения органов и сосудов грудной и брюшной полостей за исследуемый период (числитель) к количеству новорожденных

за тот же период и в том же регионе (знаменатель). Количество новорожденных уточняли по данным Министерства статистики и анализа Республики Беларусь.

Результаты исследования и обсуждение. В норме, как известно, органы грудной клетки и брюшной полости развиваются асимметрично и четко подразделяются на левосторонние и правосторонние. Нормальное анатомическое положение внутренних органов называется situs solitus.

Situs inversus – врожденная аномалия с зеркальным положением или транспозицией внутренних органов от их нормального анатомического положения [1]. Он также известен как situs inversus viscerum или situs transversus [2].

Различают полную транспозицию органов (situs inversus totalis), при которой все внутренние органы расположены инвертно, и частичную (situs inversus partialis), когда обратно расположенными оказываются все или отдельные органы одной из полостей тела (рисунок 1).

Декстрокардия – редкое врожденное заболевание, при котором сердце располагается в правой стороне грудной полости. Декстрокардия характеризуется изменением ориентации сердца, когда вершина направлена вправо, это изменение отличает её от сердечной декстропозиции, когда сердце смещается в правую сторону в результате экстракардиальных причин, таких как диафрагмальная грыжа, правая пневмонэктомия или гипоплазия правого легкого.

При situs inversus totalis происходит полная инверсия всех внутренних органов справа налево, включая декстрокардию, морфологически правое предсердие находится слева, а левое предсердие – справа. Нормальная анатомия легких обратная, так левое легкое имеет три доли, а правое легкое – две. Печень и желчный пузырь расположены слева, а селезенка и желудок – справа [3].

Situs inversus totalis может диагностироваться случайно во время лапаротомии или аутопсии [4]. Сопутствующие врожденные пороки сердца (ВПС) редки, встречаются в 3–5 % случаев. Обычно это корригированная транспозиция магистральных сосудов, у 80 % пациентов – правосторонняя дуга аорты.

Когда сердце остается в своей нормальной позиции слева, это еще более редкое состояние, известное как situs inversus с левокардией или situs inversus incompletus, который почти всегда ассоциирован с ВПС.

Situs ambigus, или удвоенное расположение, представляет собой состояние, при котором наблюдается либо удвоенная правосторонность, либо левосторонность. Эти изменения происходят в результате неполной латерализации во время эмбрионального поворота органов грудной или брюшной полостей и обозначаются как гетеротаксия [5]. Гетеротаксия (синонимы «синдром гетеротаксии», «висцеральная гетеротаксия») определяется как аномальное расположение органов и сосудов в противоположность упорядоченному расположению при situs solitus или situs inversus [6]. К гетеротаксии относят левопредсердный (левый) и правопредсердный (правый) изомеризмы. Сопутствующие ВПС при гетеротаксии являются тяжелыми, сложными, сочетающими в себе множество анатомических вариантов и диагностируются в 60–95 % случаев. Может присутствовать левокардия, декстрокардия или мезокардия. Мальротация с заворотом средней кишки или без него и другие висцеральные пороки при гетеротаксии встречаются в 70–100 % случаев [7, 8]. Левопредсердный изомеризм обычно связан с полисплением, правопредсердный – с асплением.

Характерными чертами левопредсердного изомеризма являются анатомически левые ушки предсердий, ВПС, полиспления, перерыв нижней полой вены (НПВ)

с продолжением ее в непарную или полунепарную вену, морфологически двухсторонние левые (двухдолевые) легкие, удлиненные главные бронхи, расположенные под легочными артериями, центральное расположение печени, отсутствие желчного пузыря, неправильное положение желудка [3], нарушение сердечного ритма по типу брадикардии или полной блокады (из-за отсутствия нормального синусового узла).

При левопредсердном изомеризме ВПС встречаются до 85 % случаев. Наиболее частыми ВПС являются атриовентрикулярная коммуникация (АВК) (59,3 %), обструкция выходного тракта правого желудочка (35,5 %), ДОМС из ПЖ (21,2 %) и транспозиция магистральных сосудов (11,0 % случаев). Аномалии системных вен, такие как перерыв НПВ и персистирующая левая ВПВ, встречаются в 89,2 % и 28,5 % случаев соответственно [9].

Характерными чертами правопредсердного изомеризма являются анатомически правые ушки предсердий, ВПС, аспления, юкстапозиция аорты и НПВ, морфологически двухсторонние правые (трехдолевые) легкие, главные бронхи, расположенные над легочными артериями, неопределенная позиця печени, желчного пузыря, [4] нарушение сердечного ритма по типу наджелудочковой тахикардии (из-за наличия двойных синусовых и атриовентрикулярных узлов).

При правопредсердном изомеризме ВПС описаны в 97,8 % случаев. Наиболее частыми являются АВК 72,9 %, обструкция выходного тракта правого желудочка (67,4 %), ДОМС из ПЖ (40,1 %). Аномалии системных вен: тотальный аномальный дренаж легочных вен (41,9 %), персистирующая левая ВПВ (41,8 %), перерыв НПВ (4,9 %) [9].

Рисунок 1 – Схематичное изображение аномалий расположения органов и сосудов грудной и брюшной полостей

За последние годы были выяснены некоторые механизмы развития этой группы заболеваний.

Механизм, лежащий в основе формирования лево-правой асимметрии, высоко консервативен среди различных классов позвоночных. На ранней стадии сомитов эмбрион развивается симметрично. На одном конце эмбриона имеется группа мезодермальных клеток с подвижными и неподвижными ресничками (цилиями). Эта группа клеток называется «узелком», «эмбриональным узелком», «пузырьком Купфера», «организатором лево-правой асимметрии». Лево-правая асимметрия инициируется направленным биением подвижных ресничек, что вызывает движение жидкости влево, которая собирает сигнальные молекулы с левой стороны эмбриона. В окружающих узелок клетках включаются гены, кодирующие сигнальные молекулы. Катионные каналы PKD2 и PKD1L1 на мембране ресничек обеспечивают проход кальция, что приводит к асимметричному повышению концентрации Ca2+ на левой стороне узелка. Когда формируется первичная полоска, клетки узелка и первичной полоски секретируют FGF8 (фактор роста фибробластов 8), тем самым индуцируют экспрессию генов сигнального пути Nodal, но только на левой стороне эмбриона. Позже при формировании нервной пластинки FGF8 поддерживает экспрессию Nodal и LEFTY2 (лево-правый фактор детерминации 2) в левой (латеральной) пластинке мезодермы. Вместе эти гены стимулируют PITX2 (парноподобный гомеодомен 2) – фактор транскрипции, ответственный за установление левосторонности. Его экспрессия на левой стороне эмбриона приводит к нормальному анатомическому ассиметричному положению сердца, желудка и первичной кишки. Если же этот фактор транскрипции экспрессируется на правой стороне, это приведет к нарушениям латеральности (situs inversus и декстрокардии). В этом сигнальном каскаде особую роль играет 5HT (5-гидрокситриптамин), который также сконцентрирован на левой стороне эмбриона и усиливает экспрессию FGF8. Нарушения в передаче сигнала 5HT могут приводить к situs inversus [10].

Гены, регулирующие развитие правосторонности, не так хорошо изучены. Морфогенетический белок SHH (Sonic Hedgehog) подавляет экспрессию PITX2 справа. Экспрессия транскрипционного фактора Snail ограничена в правой пластинке мезодермы и, возможно, регулирует эффекторные гены, ответственные за развитие правосторонности [11].

Функции ресничек также играют критическую роль в латеральности органов. Подвижные реснички представляют собой структуры, состоящие из девяти пар микротрубочек (A и B), способные скользить относительно друг друга, что заставляет ресничку изгибаться. От каждой пары микротрубочек отходят боковые плечи, состоящие из белка динеина. Как полагают, контакт между динеиновыми плечами одной пары и микротрубочками соседней пары активирует динеиновую аденозинтрифосфотазу, что в свою очередь приводит к относительному продольному смещению этих двух пар. Вспомогательные белки, такие как нексин, связывают пары микротрубочек в единый пучок и ограничивают свободу их скольжения. Другие вспомогательные белки, действуя совместно с парой одиночных микротрубочек, расположенных в центре реснички, регулируют скольжение периферических пар микротрубочек, обеспечивая циклический характер движения ресничек (рисунок 2).

Рисунок 2 – Схематическое изображение строения подвижной реснички

У человека мутации в генах, участвующих в формировании ресничек или генов, который кодирует белок динеин, необходимый для подвижности ресничек (например, *DNAH5, NPHP4, DNAH6, DNAH9, DNAI1, DNAI2*) и плейотропных сигнальных путей, участвующих в формировании лево-правой асимметрии (например, NODAL, CFC1, ACVR2B, LEFTY2, ZIC3) выявлены у пациентов с дефектами латеральности [10, 11, 12]. Однако на известные мутации приходится только около 20 % случаев, этиология дефектов латеральности у большинства пациентов остается неизвестной.

Анализ литературных данных показал, что истинная популяционная частота аномалий расположения органов и сосудов грудной и брюшной полостей достоверно неизвестна. Встречаются данные о частоте гетеротаксии, которая составляет примерно 1:10 000 живорожденных, чаще наблюдается у мужчин в соотношении 2:1 [9].

Согласно данным Белорусского регистра ВПР, общая частота врожденных аномалий расположения органов и сосудов грудной и брюшной полостей в Республике Беларусь составляет 1,44:10 000 или 1:7000 рождений (таблица 1).

Таблица 1 – Частота встречаемости (на 10 000 новорожденных) врожденных аномалий расположения органов и сосудов грудной и брюшной полостей в Республике Беларусь с 2012 по 2021 гг.

	Декстрокардия	Situs inversus органов грудной полости	Situs inversus органов брюшной полости	Situs inversus неуточненной локализации	Гетеротаксия
2012	0,34	0,09	0,26	0,17	0,09
2013	0,42	0,00	0,34	0,08	0,17
2014	0,34	0,08	0,42	0,08	0,50
2015	0,59	0,17	0,25	0,17	0,84
2016	0,68	0,08	0,25	0,34	0,25
2017	0,39	0,10	0,10	0,00	0,29
2018	0,21	0,11	0,11	0,11	0,85
2019	0,46	0,11	0,46	0,23	1,03
2020	0,36	0,24	0,36	0,24	0,48
2021	0,26	0,13	0,38	0,38	0,26
2012–2020	0,41	0,11	0,29	0,17	0,46
Итого	1,44				

Заключение. Таким образом, учитывая высокую частоту встречаемости врожденных аномалий расположения органов и сосудов грудной и брюшной полостей в Республике Беларусь, необходимы исследования по изучению спектра, клинических проявлений и молекулярно-генетических характеристик данной группы патологии.

Литература

1. Sarah, A. Teele, Heterotaxy Syndrome: Proceedings From the 10th International PCICS Meeting World / Sarah A. Teele, Jeffrey P. Jacobs, William L. Border, Nikhil K. Chanani // Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery. – 2015. – vol. 6(4), pp. 616–629.
2. Madhavilatha, Routhuan, Imran, Ali Mohammad. Prenatal evaluation of heterotaxy syndrome by fetal echocardiography and correlating with autopsy / Madhavilatha Routhuan, Imran Ali Mohammad // Ultrasound. – 2019. – vol. 27(2), pp. 111–121.
3. Medvedev, M.V. Left atrial isomerism: a multicenter analysis of 24 prenatal diagnosis cases / M.V. Medvedev, O.S. Romanenkova, À.V. Belyaev, A.Yu. Blinov, O.A. Grammatikova, V.V. Zaharov , E.D. Lutaya , N.P. Marchenko, A.K. Meshkova, E.V. Potolova, À.À. Sarenko, A.V. Sidorova, A.R. Sleptsov, Yu.V. Filipova, I.P. Tsymbalova, E.A. Shevchenko, M.A. Esetov // Prenatal Diagnosis. – 2016. – vol. 15 (1), pp. 19–25.
4. Medvedev, M.V. Right atrial isomerism: a multicenter analysis of 12 prenatal diagnosis cases / M.V. Medvedev, O.S. Romanenkova, O.A. Grammatikova, V.V. Ezhova, V.V. Zaharov, N.P. Marchenko, À.Yu. Nosova, A.R. Sleptsov, E.A. Shevchenko, M.A. Esetov // Prenatal Diagnosis. – 2016. – vol. 15 (2), pp. 102–108.
5. Stephen, P. Sanders. Classifying Heterotaxy Syndrome Time for a New Approach / Stephen P. Sanders, Tal Geva // Circ Cardiovasc Imaging. – 2018. – vol. 11, pp. 1–3.
6. Calder, Louise A. Thoracic situs as an indicator of atrial appendage morphology: a postmortem study of 306 specimens with situs solitus in 250 and heterotaxy in 56 cases / Calder Louise A. // Pediatr Cardiol. – 2011. – vol. 32, pp. 875–884.
7. Yim, Deane. Disharmonious Patterns of Heterotaxy and Isomerism How Often Are the Classic Patterns Breached? Isomerism clinical perspective / Yim Deane, Hazumu Nagata, Christopher Z. Lam, Lars Grosse-Wortmann, Mike Seed, Edgar Jaeggi, Shi-Joon Yoo / Circulation: Cardiovascular Imaging. – vol. 11(2), pp. 1–10.
8. Banka, Puja. Changes in Prognosis of Heterotaxy Syndrome Over Time / Banka Puja, Adi Adar, Barbara Schaetzle, Lynn A Sleeper, Sitaram Emani, Tal Geva // Pediatrics. – 2020. – vol 146 (2), pp. 1–8.
9. Buca, A. Khalil. Outcome of prenatally diagnosed fetal heterotaxy: systematic review and meta-analysis / Buca, A. Khalil, G. Rizzo, A. Familiari, S. Di Giovanni, M. Liberati, D. Murgano, A. Ricciardulli, F. Fanfani,G. Scambia, F. D'Antonio // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2018. – vol. 51(3), pp. 323–330.
10. Sijie, Liu. LOF variants identifying candidate genes of laterality defects patients with congenital heart disease / Sijie Liu, Wei Wei, Pengcheng Wang, Chunjie Liu, Xuechao Jiang, Tingting Li, Fen Li, Yurong Wu, Sun Chen, Kun Sun, Rang Xu // PLoS Genet. –2022. – vol. 18(12), pp. 1–25.
11. Sida, Liu. DNAH11 variants and its association with congenital heart disease and heterotaxy syndrome Sida Liu, Weicheng Chen, Yongkun Zhan, Shuolin Li, Xiaojing Ma, Duan Ma, Wei Sheng // Sci Rep. – 2019. – vol. 9 (6683), pp. 1–13.
12. Jin, S.C., Homsy, J., Zaidi, S., Lu, Q., Morton, S., DePalma, S. R., Brueckner, M. Contribution of rare inherited and de novo variants in 2,871 congenital heart disease probands / S.C. Jin [et al.] // Nature Genetics. – 2017. – vol. 49(11), pp. 1593–1601.

ABNORMAL ARRANGEMENT OF THORACIC AND ABDOMINAL VISCERA (REVIEW OF LITERATURE)

Lazarevich A.A.

State institution «Republican Scientific and Practical Centre «Mother and Child», Minsk, Republic of Belarus

The article describes modern approach about the classification, etiology, clinical manifestations of abnormal arrangement of thoracic or abdominal viscera. The prevalence of this group of pathology in the Republic of Belarus has been estimated to 1:7000 newborns.

Keywords: situs inversus, dextrocardia, heterotaxy.

Поступила 16.08.2023

УДК [617.52+616.31+616.716]-007.254-053.1-036

ДИНАМИКА ПОПУЛЯЦИОННОЙ ЧАСТОТЫ ОРОФАЦИАЛЬНЫХ РАСЩЕЛИН В БЕЛАРУСИ

Наумчик И.В., Лазаревич А.А., Рагимова Н.И.

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

Резюме. Представлены результаты анализа популяционной частоты расщелин неба, расщелин губы с/без расщелины неба по базе данных мониторинга врожденных пороков развития в Беларуси за период 2009–2021 гг. За этот период зарегистрировано 2283 детей и плодов с орофациальными расщелинами. Соотношение изолированных орофациальных расщелин и в составе МВПР было 1465 и 818 или 64,2 % и 35,8 % соответственно. Средняя популяционная частота изолированных расщелин губы/неба составила 0,69‰, в составе МВПР 0,3‰. Средняя популяционная частота изолированных расщелин неба составила 0,38‰, в составе МВПР 0,3‰. Проанализированы соотношение полов среди пораженных, а также средний возраст родителей.

Ключевые слова: расщелины губы, расщелины неба, расщелины губы и неба, популяционная частота, мониторинг врожденных пороков развития

Введение. Орофациальные расщелины (ОФР) включают в себя широкий спектр пороков развития, в том числе расщелину губы, расщелину нёба и расщелину губы с расщелиной нёба, которые могут различаться по этиологии, и тяжести заболевания. Дети с ОФР имеют проблемы с кормлением, формированием речевых навыков, слухом, эстетическим и психологическим дискомфортом, им требуется длительная многопрофильная медицинская помощь. Кроме того, для этих детей характерна более высокая смертность в первые годы жизни. Наличие у пациента ОФР также рассматривают как фактор повышенного риска развития рака [1, 2].

ОФР пренатально выявляются преимущественно во 2 триместре. Точность ультразвуковой диагностики (УЗ) расщелин варьирует в широких пределах и увеличивается по мере совершенствования ультразвукового оборудования. Использование новых УЗ маркеров аномалий орофациальной области дает возможность установить диагноз пороков этой группы у плода в ранние сроки гестации [3].

Пренатально установленный диагноз позволяет определить структуру, спектр, этиологию ОФР, тяжесть сопутствующих ВПР, что дает возможность планировать тактику ведения беременности, лечебные и реабилитационные мероприятия новорожденному.

Цель работы: провести анализ популяционных частот орофациальных расщелин в Беларуси и оценить динамику их изменений.

Материалы и методы исследования. Для анализа популяционной частоты ОФР использована информация о детях в возрасте до 1 года и плодах, абортированных по медико-генетическим показаниям, зарегистрированная в базе данных мониторинга ВПР за период 2009–2021 гг. Учитывались дети и плоды с орофациальными расщелинами изолированными и в составе множественных ВПР (МВПР). Популяционная частота рассчитывалась на 1000 живорожденных.

Результаты и обсуждение. Системы мониторинга врожденных пороков развития функционируют практически во всех развитых странах. Согласно их данным, врожденные пороки развития регистрируются у новорожденных с частотой около 3 % и являются важной медицинской и социальной проблемой. Орофациальные расщелины составляют более 20 % всех регистрируемых ВПР. В этой группе более 90 % приходится на расщелины неба и расщелины губы с или без расщелины неба. Анализ проводился раздельно для зарегистрированных случаев расщелин неба (РН) и расщелин губы с или без расщелин неба (РГ/РГН). Проведение анализа в этих группах раздельно обусловлено особенностями формирования первичного и вторичного неба и описанными различиями в этиологии и сроках формирования указанных пороков развития.

В зависимости от этиологии ОФР делятся на синдромальные и несиндромальные, или изолированные. Синдромальные ОФР возникают в результате генных, хромосомных мутаций и тератогенных воздействий и сочетаются с другими врожденными аномалиями развития и физическими и/или неврологическими отклонениями.

Изолированные ОФР имеют мультифакториальную этиологию, т.е. обусловлены сочетанием генетических и экзогенных факторов. В литературе рассматривают такие внешние факторы, как курение, алкоголь, неправильное питание во время беременности, вирусные инфекции, дефицит фолатов.

Популяционная частота (ПЧ) ОФР в мире по данным ВОЗ составляет 0,6–1,6 на 1000 рождений. Частота ОФР варьирует в разных популяциях от 1:500 рождений в азиатских странах до 1:2500 у народов Африки, в европейских странах частота ОФР оценивается 1:1000 рождений [1].

По данным Белорусского регистра ВПР, сформированного по информации, поступающей в базу данных мониторинга ВПР и хромосомных болезней, проведен анализ динамики популяционных частот орофациальных расщелин за период 2009–2021 гг.

За исследуемый период общее количество живорожденных составило 1362076, зарегистрировано 2283 детей и плодов с орофациальными расщелинами. Соотношение изолированных расщелин и в составе МВПР было 1465 и 818 или 64,2 % и 35,8 % соответственно.

Среди изолированных орофациальных расщелин соотношение РН и РГ/РГН составило 35,6 % и 64,4 % соответственно.

Популяционная частота изолированных РН в указанный период – 2009–2021 гг., оставалась стабильной и колебалась от 0,43‰ до 0,31‰, средняя популяционная частота за весь период составила 0,38‰. Изолированные РН зарегистрированы в основном у новорожденных, доля беременностей, прерванных в связи с выявлением РН, составила 2,3 %. Согласно данным российского регистра средняя частота РН составила 0,41‰, с колебаниями от 0,22 до 0,71 в разных регионах РФ [4].

Популяционная частота изолированных РГ/РГН колебалась от 0,87‰ до 0,55‰, с некоторой тенденцией к снижению, средняя частота за указанный период составила 0,69‰. Доля беременностей, прерванных в связи с выявлением РГ/РГН, в среднем составила 31,7 %.

По опубликованным данным российского регистра ВПР, средняя частота РГ/РГН составила 0,67‰ с колебаниями по регионам от 0,27‰ до 1,29‰ [4].

В группе МВПР с орофациальными расщелинами соотношение комплексов с РН и РГ/РГН было практически равным 50,4 % и 49,6 % соответственно.

Популяционная частота комплексов с РН составила 0,3‰ за исследуемый период с колебаниями от 0,19‰ до 0,43‰ и показала тенденцию к росту. Доля пренатально выявленных плодов увеличилась за исследуемый период с 28 % до 53–79 % и в среднем составила 55,8 %. Популяционная частота МВПР с РН у живорожденных составила 0,13‰ с колебаниями от 0,07‰ до 0,21‰.

Популяционная частота МВПР с РГ/РГН в среднем составила 0,3‰ с колебаниями от 0,24‰ до 0,36‰. Доля пренатально выявленных плодов была выше, чем при РН, и составила в среднем 76 %, увеличившись за анализируемый период с 59 % до 82 %. Благодаря эффективной пренатальной диагностике популяционная частота у новорожденных составила в среднем 0,06‰.

Анализ эффективности пренатальной диагностики орофациальных расщелин у плодов показал более высокую выявляемость РГ/РГН по сравнению с РН в группе изолированных ВПР, а также более высокие показатели выявляемости в группе МВПР с ОФР по сравнению с изолированными формами. Следует иметь в виду, что для оценки эффективности пренатальной диагностики использована доля беременностей, прерванных в связи с выявлением порока развития у плода. Прерывание беременности в случае изолированной расщелины, которая является курабельной, выполняют значительно реже, чем при выявлении МВПР.

В группе изолированных ОФР доля пренатально выявленных и прерванных беременностей в среднем составила 21 %. Общая популяционная частота изолированных ОФР составляла в разные годы от 0,91‰ до 1,28‰, благодаря пренатальной диагностике популяционная частота у новорожденных колебалась от 1,0‰ до 0,64‰. Динамика популяционной частоты изолированных ОФР общая и у живорожденных показана на рисунке 1.

Рисунок 1 – Динамика популяционной частоты изолированных ОФР

В группе МВПР с орофациальными расщелинами общая популяционная частота за исследуемый период увеличилась с 0,5‰ до 0,79‰ в основном за счет комплексов, включающих РН. Доля пренатально выявленных случаев увеличилась за этот период с 43,6 % до 80,6 % и в среднем составила 66 %. Благодаря эффективной пренатальной диагностике популяционная частота МВПР с ОФР у живорожденных оставалась стабильной и в среднем составила 0,2‰ с колебаниями от 0,14‰ до 0,27‰. Динамика популяционной частоты МВПР с ОФР показана на рисунке 2.

Рисунок 2 – Динамика популяционной частоты МВПР с ОФР

Полученные данные сравнивали с данными EUROCAT, который объединяет регистры ВПР стран Европы. Динамика частот РГ/РГН совокупно изолированных и в составе МВПР колебалась за период 2009–2021 гг. от 0,7‰ до 0,95‰. Частота РН суммарно изолированные случаи и в составе МВПР показала колебания от 0,55‰ до 0,65‰ [5]. Указанные частоты сопоставимы с нашими данными.

Сравнение популяционной частоты изолированных РН и РГ/РГН с аналогичными данными российского регистра ВПР также показали сопоставимые результаты. Средние популяционные частоты РН и РГ/РГН белорусского регистра мониторинга ВПР, российского регистра ВПР и EUROCAT представлены в таблице.

Таблица – Средние популяционные частоты РН, РГ/РГН по данным белорусского, российского регистров и EUROCAT

	Белорусский регистр ВПР 2009–2021 гг	Регистр ВПР РФ [4] 2006–2012 гг.	EUROCAT [5] 2009–2021 гг.
РН изол	0,38‰	0,41‰	
МВПР с РН	0,3‰		
РН все случаи	0,68‰		0,58‰
РГ/РГН изол	0,69‰	0,67‰	
МВПР с РГ/РГн	0,3‰		
РГ/РГН все случаи	0,99‰		0,86‰

Согласно данным литературы, имеет место различие в частоте встречаемости РН и РГ/РГН у мальчиков и девочек. Среди детей и плодов с РГ/РГН преобладают лица мужского пола. РН чаще регистрируют у лиц женского пола.

Нами проанализировано соотношение полов в группах изолированных расщелин и в составе МВПР.

Распределение по полу детей и плодов с РН как изолированных, так и при МВПР показало преобладание девочек с соотношением м:ж=1:1,3.

Соотношение полов при РГ/РГН составило м:ж=1:0,5 при изолированных формах и 1:0,7 при МВПР.

Анализ соотношения полов при РГ/РГН показал преобладание мальчиков как при изолированных формах, так и при МВПР, что согласуется с данными литературы.

Одним из факторов возникновения пороков развития являются новые мутации как хромосомные, так и генные. Определенный вклад в этот процесс вносят так называемые возрастозависимые мутации, с которыми связывают повышение частоты беременностей с хромосомными болезнями у плода у матерей возрастной группы 35 лет и более, а также генные мутации de novo с доминантным действием, для которых характерно повышение отцовского возраста относительно среднего возраста отцов в популяции.

Нами проведен анализ среднего возраста матерей и отцов при ОФР и распределение по возрастным группам как при изолированных пороках, так и при МВПР с ОФР.

При изолированных ОФР средние возраста родителей были схожими в группах РГ/РГН и РН. В группе изолированных РГ/РГН средний возраст матери составил 28,14±5,85 лет, средний возраст отца 30,87±6,65 лет. В группе изолированных РН средний возраст матери был 28,77±5,86 лет, отца – 31,22±6,65 лет.

При МВПР с ОФР возраст родителей был несколько выше, чем при изолированных формах. При МВПР с РГ/РГН средний возраст матери составил 29,69±5,84 лет, средний возраст отца 32,04±6,65 лет. В группе МВПР с РН средний возраст матери был 29,76±5,85 лет, отца – 31,97±6,65 лет.

Распределение по возрастным группам в семьях с ОФР в составе хромосомных болезней (ХБ) показало увеличение доли родителей возрастных групп 36–40 лет и 41 и старше, более выраженное для матерей. Доля матерей возрастной группы 36–40 лет составила 26,4 % при ХБ относительно 10 % при изолированных РГ/РГН; доля возрастной группы 41 и старше составила 10,7 % для ХБ и 1,4 % для изолированных форм. Такое соотношение подтверждает значение материнского возраста в возникновении хромосомных мутаций.

Заключение Проведен анализ 2283 случаев РН и РГ/РГН у детей и плодов, зарегистрированных за период 2009–2021 гг. Изолированные формы расщелин являются преобладающими и составляют 64,2 % по сравнению с 35,8 % ОФР в составе комплексов ВПР. Средняя популяционная частота изолированных расщелин неба составила 0,38‰, РН в составе МВПР 0,3‰. Изолированные РГ/РГН регистрируются со средней частотой 0,69‰, в составе МВПР – 0,3‰. Полученные данные сопоставимы с популяционными частотами РН и РГ/РГН в российском регистре ВПР и EUROCAT.

Сформированная в Беларуси система пренатальной диагностики ВПР позволяет выявлять в среднем 31,7 % изолированных РГ/РГН и 76 % РГ/РГН в составе МВПР у плодов. За исследуемый период эффективность УЗ пренатальной диагностики МВПР с РГ/РГН увеличилась с 56 % до 82 %, МВПР с РН с 28 % до 79 %, что позволяет поддерживать частоту ОФР у живорожденных на стабильном уровне.

Своевременный анализ популяционных данных о частоте врожденных пороков развития может способствовать раннему выявлению экологических проблем, оценке эффективности программ профилактики, планированию объема медицинской помощи пациентам.

Литература

1. Inchingolo, A.M. Modifiable Risk Factors of Non-Syndromic Orofacial Clefts / A.M. Inchingolo, M.C. Fatone, G. Malcangi, P. Avantario, F. Piras, A. Patano, C. Di Pede, A. Netti, A.M. Ciocia, E. De Ruvo [et al.] //A Systematic Review. Children. – 2022, 9, 1846. –https://doi.org/10.3390/ children9121846

2. Deitz, A., Pederson, D.A., Jacobson, R., Wehby, G.L., Murray, J.S., Christinsen, K. Risk of brest cancer in families with cleft lip with and palate / Deitz A. [et al.] // Ann. Epidemiol. – 2012. – V. 22(1). – P. 37–42.

3. 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 / J.M. Faure [et al.] // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2016. – V. 48. Issue S1 – P. 37–37.

4. Демикова, Н.С., Лапина, А.С., Подольная, М.А., Кобринский, Б.А. Динамика частоты врожденных пороков развития в РФ (по данным федеральной базы мониторинга ВПР за 2006–2012 гг.) / Н.С. Демикова, А.С. Лапина, М.А. Подольная, Б.А. Кобринский // Российский Вестник перинатологии и педиатрии, –2015, – т 2, с.72–77.

5. EUROCAT. – https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence_en

DYNAMICS OF THE POPULATION FREQUENCY OF OROFACIAL CLEFTS IN BELARUS

Naumchik I.V., Lazarevich A.A., Ragimova N.I.

State institution «Republican Scientific and Practical Centre «Mother and Child», Minsk, Republic of Belarus

The results of the analysis of the population frequency of cleft palate, cleft lip with/without cleft palate according to the database of congenital malformations monitoring in Belarus for the period 2009–2021 are presented. During this period, 2283 children and fetuses with orofacial clefts were registered. The ratio of isolated orofacial clefts to those within the genetic anomalies was 64.2 % and 35.8 %, respectively. The mean population frequency of isolated cleft lip/palate was 0.69‰, while that of cleft lip/palate as part of genetic anomalies was 0.3‰. The mean population frequency of isolated cleft palate was 0.38‰, within the genetic anomalies 0.3‰. The sex ratio among the affected, as well as the mean age of the parents were analyzed.

Keywords: cleft lip, cleft palate, cleft lip and palate, population frequency, monitoring of congenital malformations.

Поступила 13.10.2023

УДК 616-053.13-007.157:616.831.313/.315-007.17

ДИСПЛАЗИЯ ВИСОЧНЫХ И ЗАТЫЛОЧНЫХ ДОЛЕЙ У ПЛОДА С ТАНАТОФОРНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ I ТИПА

Новикова И.В., Пашук С.Н., Соловьева И.В.

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

Резюме. Приведено описание случая танатофорной дисплазии (ТД) I типа у плода, абортированного во втором триместре беременности после пренатальной диагностики ТД дисплазии. При патологоанатомическом исследовании подтверждена ТД, тип I. При молекулярно-генетическом исследовании у плода в 10 экзоне гена FGFR3 установлена мутация c.1118A>G (p.Tyr373Cys). При нейропатологическом исследовании выявлен патогномоничный признак ТД – дисплазия височных и затылочных долей.

Ключевые слова: дисплазия, дисплазия височных долей, пренатальная ультразвуковая танатофорная диагностика, мутация гена рецептора фактора роста фибробластов, морфологические проявления

Введение. Танатофорная дисплазия (ТД) является одной из наиболее частых форм летальных скелетных дисплазий, составляя 1 % перинатальных аутопсий [1] и 41 % всех скелетных дисплазий [2]. ТД возникает спорадически в результате de novo мутаций гена 3 рецептора фактора роста фибробластов (*FGFR3)*, локализованного на коротком плече хромосомы 4 (4p16.3). Известны несколько мутаций, из которых наиболее частые p.Arg248Cys, p.Tyr373Cys и p.Lys650Glu [3].

Пренатальная диагностика ТД традиционно проводится при рутинном ультразвуковом исследовании (УЗИ) во втором триместре беременности, когда выявляется укорочение трубчатых костей, сужение грудной клетки и макроцефалия. Кроме деформации черепа при сонографии выявляются и внутричерепные аномалии: мегалэнцефалия, вентрикуломегалия, голопрозэнцефалия, энцефалоцеле, дисгенезия мозолистого тела, гипоплазия ствола мозга и пороки развития коры головного мозга [3].

Пороки коры головного мозга, характеризующиеся комбинацией аномалий, включая полимикрогирию, увеличение коры головного мозга (мегалэнцефалия), субарахноидальные и субэпендимальные гетеротопии, по мнению ряда авторов-нейропатологов из-за сложности и уникальности комплекса могут быть патогномоничным признаком ТД [2, 4]. Аномальное формирование извилин височных долей выявляется и при пренатальной сонографии [1, 5, 6, 7, 8]. Оценка этого признака при сонографии представляется важной из-за трудностей в дифференциации ТД от других системных скелетных дисплазий (ССД) [9].

Приводим собственное наблюдение этого признака у плода с ТД I типа, абортированного после пренатальной диагностики во втором триместре беременности.

Материал и методы исследования. Объектом исследования послужил плод с ТД, абортированный во втором триместре беременности в связи с выявлением этой скелетной дисплазии. УЗИ проводилось на аппарате Voluson 730 Expert (GE, США) с трансабдоминальным конвексным датчиком 4–8 МГц и трансвагинальным датчиком 4–9 МГц.

Аутопсия осуществлялась по стандартной методике, описанной Г.И. Шором с использованием полной эвисцерации. Для морфологической верификации пренатально установленного диагноза порока головного мозга и оценки характера расположения и вида закладок борозд больших полушарий проводилось глубокое замораживание (до – 20С°) плода и проведение горизонтальных распилов головки, на которых определялись размеры желудочков и толщина коры больших полушарий. Данные морфометрии сравнивали с нормативами для плодов данного возраста [10].

Образец ДНК для проведения молекулярно-генетического исследования был выделен из мышечной ткани плода методом солевой экстракции. Выполнено секвенирование по Сэнгеру 7, 10, 15, 19 экзонов и фланкирующих интронных последовательностей гена FGFR3 на автоматическом анализаторе ABI 350. Амплификация экзонов гена проводилась с помощью олигонуклеотидных праймеров, предложенных Xue Y. и соавт. [11].

Результаты исследования и обсуждение. Беременная Г., 35 лет. Наследственность не отягощена. Настоящая беременность четвертая, первая и третья были неразвивающимися, вторая – закончилась срочными родами здоровым ребенком массой 3130 г. При первом скрининговом исследовании в 12 недель 6 дней (КТР – 64 мм, NT – 1,4 мм) пороков выявлено не было. При втором ультразвуковом сканировании в региональном центре у плода была заподозрена системная скелетная дисплазия. При контрольном УЗИ в отделении пренатальной диагностики РНПЦ «Мать и дитя» в 19 недель 5 дней гестации (бипариетальный диаметр – 54 мм – 22 недели 3 дня; окружность живота –16,5 см – 21 неделя 4 дня; окружность головы – 199,5 мм – 22 недели) определялась деформация черепа за счет сужения лобной части. Грудная клетка была резко сужена (окружность грудной клетки – 86 мм, диаметр – 24 мм), ребра укорочены, искривлений и переломов не выявлялось. Длинные трубчатые кости верхних и нижних конечностей были резко укорочены: плечевая кость – 16,8 мм (14 недель 6 дней), лучевая –10 мм (13 недель), большеберцовая – 12 мм (14 недель 1 день), полидактилии и переломов не выявлено. Бедренные кости были искривлены в форме «телефонной трубки» (рисунок 1). Пренатальный диагноз: ССД: ТД, тип I.

Рисунок 1 – Ультразвуковые признаки ТД тип I: узкая грудная клетка (А), искривление бедренной кости – «телефонная трубка» (Б)

В связи с неблагоприятным прогнозом для здоровья и жизни после медико-генетического консультирования супруги решили прервать беременность.

При аутопсии у плода мужского пола массой 360 г были выявлены макроцефалия (окружность головы – 21,8 см, нормативный показатель для данного срока гестации – 18,0 ±1,0см), узкая грудная клетка (окружность –14,5см; норма – 15,4±0,8см) и укорочение всех сегментов конечностей: плечо – 36 мм, предплечье– 22 мм, кисть – 24 мм, бедро – 30 мм, голень – 45 мм, стопа – 32 мм (рисунок 2, А).

Рентгенологически установлены признаки, характерные для ТД, тип I: выраженная платиспондилия, узкая грудная клетка, гипоплазия ключиц, укорочение и искривление всех трубчатых костей, искривление бедренных костей по типу «телефонной трубки» (рисунок 2, Б).

Рисунок 2 – Общий вид (А) и рентгенограмма (Б) плода 21 недели с ТД, тип I

При нейропатологическом исследовании на горизонтальных срезах головного мозга выявлена дисплазия височных и затылочных долей в виде глубоких радиально расположенных борозд на медиальной поверхности (рисунок 3, А).

Рисунок 3 – Дисплазия височных долей головного мозга при ТД, тип I: горизонтальный срез головного мозга (А) и ультразвуковое изображение (Б). Стрелками указаны глубокие радиально расположенные борозды

По результатам молекулярно-генетического исследования у плода выявлена мутация NM_000142.5(FGFR3): c.1118A>G (p.Tyr373Cys) в 10 экзоне гена FGFR3 в гетерозиготном состоянии (рисунок 4). В открытых базах данных (NCBI ClinVar) она зарегистрирована как патогенная. Патологоанатомический диагноз: ТД, тип 1, дисплазия височных и затылочных долей.

Рисунок 4 – Мутация c.1118A>G (p.Tyr373Cys) в 10 экзоне гена FGFR3 в гетерозиготном состоянии у плода с ТД, тип 1 (указана стрелкой)

Результаты и их обсуждение. На основании клинических и молекулярно-генетических данных выделяют два типа ТД: случаи с мутацией Lys650Glu имеют умеренные рентгенологические и гистологические признаки (с прямыми бедренными костями и краниосиностозом) и классифицируются как ТД, тип 2. При ТД, тип 1 бедренные кости изогнуты, краниосиностоз встречается нечасто, обычно в случаях мутаций p.Arg248Cys или p.Tyr373Cys.

Выявленные у нашего плода клинико-рентгенологические признаки со стороны скелета соответствовали ТД, тип 1. Кроме скелетных аномалий при нейропатологическом исследовании была выявлена описанная в литературе уникальная, патогномоничная для ТД, комбинация пороков коры головного мозга – дисплазия височных и затылочных долей. В обзоре 49 случаев (45 – описанных в литературе и 5 – собственных), проведенном R.F. Hevner [4] наиболее постоянными патоморфологическими изменениями головного мозга при ТД были мегалэнцефалия (100 %), дисплазия гиппокампа (100 %), рудиментарная зубчатая извилина (100 %), полимикрогирия (97 %), увеличенная височная доля (93 %), аномальные глубокие поперечные борозды через нижнемедиальную височную долю (88 %), субэпендимальная нейрональная гетеротопия (81 %) и субарахноидальная нейроглиальная гетеротопия (79 %). Полагают, что эти кортикальные изменения связаны с лежащими в основе этой скелетной дисплазии мутациями в гене FGFR3 [4].

Установлено, что FGFR3 экспрессируется в пластинках роста хряща длинных трубчатых костей и является критическим компонентом сигнальных путей FGF в развитии костей. Передача сигналов FGF также играет решающую роль в регуляции формирования ареального паттерна, клеточной пролиферации и апоптоза в коре и других областях мозга. По меньшей мере 10 белков семейства FGF (всего 23) и все 4 рецептора FGF экспрессируются в развивающемся мозге и способствуют его развитию [12].

Мутации гена *FGFR3* приводят к конститутивной активации тирозинкиназы FGFR3. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что активация FGFR3 нарушает три ключевых процесса в развитии коры: формирование ареального паттерна, клеточную пролиферацию и апоптоз [4].

Усиление клеточной пролиферации приводит к мегаэнцефалии, разрастанию височных долей по всем осям – ростроокаудальной, верхне-нижней и медиолатеральной [5]. Также несколько увеличивается нижняя часть затылочной доли [4]. Увеличение этих отделов головного мозга в ограниченном пространстве приводит к глобулярному виду головного мозга с аномальной бороздчатостью, появлению глубоких и поперечных борозд в нижних отделах височных и затылочных долей. Радиальное расположение борозд на базилярной поверхности височных и затылочных долей головного мозга R.F. Hevner [4] сравнивает с видом «спиц» или «когтей медвежьей лапы».

Для лучшей визуализации аномального формирования извилин височных и затылочных долей авторы рекомендуют использование парасагиттальных и косых аксиальных срезов [8]. Blaas H.G. и соавт [7] показали, что оптимальными срезами для пренатальной диагностики признаков дисплазии являются низкий аксиальный срез, включающий средний мозг и орбиты, и коронарный трансмозжечковый срез.

При ретроспективном анализе и пересмотре видеоматериалов в нашем случае радиально расположенные борозды также были визуализированы на аксиальном срезе (рисунок 3, Б).

Описываемые в литературе сопутствующие аномалии головного мозга – частичная агенезия мозолистого тела [13], париетальное менингоэнцефалоцеле [14] затылочное энцефалоцеле [15], левое менингоэнцефалоцеле, гидроцефалия и семилобарная голопрозэнцефалия [16], затылочное псевдоэнцефалоцеле и вентрикуломегалия [17] – относятся к случаям ТД тип 2. Ранее нами также была описана агенезия мозолистого тела у абортированного плода с ТД тип 2 и наличие дисплазии височных и затылочных долей головного мозга при обоих подтипах ТД [18].

Приведенное наблюдение убедительно показало, что дисплазия височных и затылочных долей может быть легко идентифицирована на горизонтальных срезах замороженного головного мозга, что может быть использовано при формировании групп для молекулярно-генетического подтверждения диагноза конкретной ССД.

Литература

1. Wang, D.C., Shannon, P., Toi, A. et al. Temporal lobe dysplasia: a characteristic sonographic finding in thanatophoric dysplasia / D.C. Wang [et al.] // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2014; 44: 588–594.

2. Vogt, C., Blaas, H.G. Thanatophoric dysplasia: autopsy findings over a 25-year period / C. Vogt, H.G. Blaas // Pediatr. Dev. Pathol. – 2013;16(3):160–167. – doi: 10.2350/12-09-1253-OA.1. Epub 2013 Jan 16. PMID: 23323754.

3. Chen, C-P. Prenatal diagnosis and genetic analysis of type I and type II thanatophoric dysplasia / C-P. Chen, S-R. Chen, J-C. Shih, W. Wang, L-F. Yeh, T-Y. Chang, C-Y. Tzen // Prenat. Diagn. – 2001; 21(2): 89–95.

4. Hevner, R.F. The cerebral cortex malformation in thanatophoric dysplasia: neuropathology and pathogenesis / R.F. Hevner // Acta Neuropathol. – 2005; 110: 208–221.

5. Miller, E. Brain and bone abnormalities of thanatophoric dwarfism / E. Miller [et al.] // Am. J. Roentgenol. – 2009; 192:48–51.

6. Fink, A.M. Malformation of the fetal brain in thanatophoric dysplasia: US and MRI findings / A.M. Fink, T. Hingston, A. Sampson [et al.] // Pediatr. Radiol. – 2010;40(suppl 1):134–137.

7. Blaas, H.G., Vogt, C., Eik-Nes, S.H. Abnormal gyration of the temporal lobe and megalencephaly are typical features of thanatophoric dysplasia and can be visualized prenatally by ultrasound / H.G. Blaas, C. Vogt, S.H. Eik-Nes //Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2012; 40:230–234.

8. Эсетов, М.А., Эсетов, А.М., Бекеладзе, Г.М. Танатофорная дисплазия: возможности ультразвуковой пренатальной диагностики. Часть 2. Дисплазия височных долей плода / М.А. Эсетов, А.М. Эсетов, Г.М. Бекеладзе // Пренат. Диагн. –2017; 16 (1): 32–37.

9. Chitty, L.S., Khalil, A., Barrett, A.N., Pajkrt, E., Griffin, D.R., Cole, T.J. Safe, accurate, prenatal diagnosis of thanatophoric dysplasia using ultrasound and free fetal DNA / L.S. Chitty, A. Khalil, A.N. Barrett, E. Pajkrt, D.R. Griffin, T.J. Cole // Prenat. Diagn. – 2013; 33:416–423.

10. Перинатальная патология: учебное пособие / М.К. Недзьведь [и др.]; под ред. М.К. Недзьведя. – Минск: Вышэйшая школа, 2012. – 575 с.

11. 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.

12. Ford-Perriss, M., Abud, H., Murphy, M. Fibroblast growth factors in the developing central nervous system / M. Ford-Perriss, H. Abud, M. Murphy // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. – 2001; 28: 493–503.

13. Kalache, K.D., Lehmann, K., Chaoui, R., Kivelitz, D.E., Mundlos, S., Bollmann, R. Prenatal diagnosis of partial agenesis of the corpus callosum in a fetus with thanatophoric dysplasia type 2/ K.D. Kalache, K. Lehmann, R. Chaoui, D.E. Kivelitz, S. Mundlos, R. Bollmann // Prenat. Diagn. – 2002; 22:404–407.

14. Jap-A-Joe, S.M., Oostra, R.J., Maas, M., Stoker, J., van der Horst C.M. Thanatophoric dysplasia type II with encephalocele and aortic hypoplasia diagnosed in an anatomical specimen / S.M. Jap-A-Joe, R.J. Oostra, M. Maas, J. Stoker, C.M. van der Horst // Am. J. Med. Genet. A. – 2003;118A(1):64–67. – doi: 10.1002/ajmg.a.10262. PMID: 12605444.

15. Li, D., Liao, C., Ma, X., Li, Q., Tang, X. Thanatophoric dysplasia type 2 with encephalocele during the second trimester / D. Li, C. Liao, X. Ma, Q. Li, X. Tang // Am. J. Med. Genet. – 2006;140A: 1476–1477.

16. Martínez-Frías M.L., Egües X., Puras A., Hualde J., de Frutos C.A., Bermejo E., et al. Thanatophoric dysplasia type II with encephalocele and semilobar holoprosencephaly: insights into its pathogenesis / M.L. Martínez-Frías [et al.] // Am. J. Med. Genet. – 2011;155A: 197–202.

17. Chen, C.P., Chang, T.Y., Lin, T.W., Chern, S.R., Chen, S.W., Lai, S.T., Chuang, T.Y., Wang, W. Prenatal diagnosis of hydrancephaly and enlarged cerebellum and cisterna magna in a fetus with thanatophoric dysplasia type II and a review of prenatal diagnosis of brain anomalies associated with thanatophoric dysplasia / C.P. Chen [et al.] // J. Obstet. Gynecol. – 2018; 57: 119–122.

18. Новикова, И.В., Пашук, С.Н., Венчикова, Н.А. Дисплазия височных и затылочных долей у плодов с танатофорной дисплазией / И.В. Новикова, С.Н. Пашук, Н.А. Венчикова // Пренат. Диагн. – 2023. – Т.22 (1). – С.53–59.

DYSPLASIA OF THE TEMPORAL AND OCCIPITAL LOBES IN FETUS WITH THANATOPHORIC DYSPLASIA TYPE I

Novikova I.V., Pashuk S.N., Solovyeva I.V.

State institution «Republican Scientific and Practical Centre «Mother and Child», Minsk, Republic of Belarus

A case of thanatophoric dysplasia type I in fetus aborted in the second trimester of pregnancy after prenatal diagnosis of thanatophoric dysplasia is described. A molecular genetic study revealed in fetus mutation in the *FGFR3* gene c.1118A>G (p.Tyr373Cys). Neuropathological examination revealed a pathognomonic sign – dysplasia of the temporal and occipital lobes.

Keywords: thanatophoric dysplasia**,** dysplasia of the temporal lobes, prenatal diagnosis, *FGFR3* mutation, pathologic findings.

Поступила 04.08.2023

УДК 616.714.1-056.7(048.8)

СИНДРОМ КРУЗОНА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пашук С.Н.[1], Гусина А.А.[1], Мотюк И.Н.[2]

[1] Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», г. Минск, Республика Беларусь
[2] УЗ Гродненский областной клинический перинатальный центр, г. Гродно, Республика Беларусь

Резюме. В статье представлены данные литературы, касающиеся этиологии, классификации, патогенеза и клинических проявлений краниосиностозов. Представлено описание клинического случая синдрома Крузона у взрослого пациента с характерными симптомами этого заболевания. Проведена молекулярно-генетическая верификация диагноза.

Ключевые слова: синдромальный краниосиностоз, фактор роста фибробластов, клинический случай.

Введение. Краниосиностоз – патологическое состояние, обусловленное преждевременным полным, либо частичным закрытием одного или нескольких черепных швов. В результате преждевременной облитерации черепных швов развивается деформация черепа, а также краниоцеребральная диспропорция. К основным клиническим проявлениям краниосиностоза, помимо деформации черепа, относятся: внутричерепная гипертензия (ВЧГ), нарушение зрения, интеллектуальные, когнитивные и поведенческие нарушения, судороги.

Частота встречаемости различных краниосиностозов среди новорожденных составляет от 1:2000 до 1:2500 [1, 2, 3]. Эпигенетические факторы (факторы окружающей среды, неправильное положение плода во время беременности, маловодие, воздействие тератогенов, курение матери и некоторые лекарственные препараты), а также генетические факторы способствуют возникновению данного заболевания. Генетические причины составляют примерно 20 % всех краниосиностозов [4].

Классификация краниосиностозов основывается на количестве вовлеченных в патологический процесс швов, наличии и выраженности врожденных сопутствующих аномалий развития, наличии подтвержденной генетической мутации. По количеству вовлеченных в патологический процесс швов различают простые краниосиностозы (ассоциированные с патологией одного шва) и сложные/комплексные краниосиностозы (ассоциированные с преждевременной оссификацией нескольких черепных швов).

При наличии сопутствующих аномалий развития отдельной группой выделяют синдромальные краниосиностозы, чаще всего ассоциированные с соответствующей генетической мутацией либо хромосомной аномалией. Синдромальные краниосиностозы представляют собой группу редких наследственных заболеваний, которые характеризуются преждевременным смыканием швов свода и основания черепа, сопровождающихся деформацией костей лица и часто сочетающихся с пороками развития конечностей и/или осевого скелета. Окончательно принадлежность к конкретному синдрому определяют на основании того, какие пороки

конечностей и туловища сопровождают краниосиностоз. Простые краниосиностозы чаще всего являются несиндромальными, тогда как патологическое состояние с вовлечением нескольких черепных швов предполагает синдромальную патологию [5].

Существует более 150 синдромов, ассоциированных с краниосиностозами. К наиболее распространенным относится синдром Крузона (Crouzone syndrome), синдром Апера (Apert syndrome), синдром Пфайффера (Pfeiffer syndrome), синдром Сетре-Чотзена **(**Saethre-Chotzen syndrome**)**, синдром Мюнке (*Muenke* syndrome), синдром Крузона с черным акантозом (Crouzon syndrome with acantosis nigricans) [6, 7].

В литературе описаны мутации в 57 генах, играющих ключевую роль в морфогенезе черепа и являющихся причиной краниосиностоза. Наиболее распространенными из которых являются мутации в генах рецепторов факторов роста фибробластов (FGFR), включающие в себя гены *FGFR1, FGFR2, FGFR3,* а также гены *TWIST, MSX2, ALX3, ALX1, BMP, RUNX2, EFNB1* и транскрипционные факторы TGFB2, ERF и ETS [8].

Пренатальная диагностика краниосиностоза основана на проведении стандартного ультразвукового исследования плода в третьем триместре беременности, когда выявляется деформация головы плода. Подтверждение диагноза проводится при помощи 3D ультразвукового сканирования. Постнатальная диагностика краниосиностоза базируется на данных клинического осмотра ребенка.

«Золотым стандартом» диагностики краниосиностоза является компьютерная томография с построением 3D реконструкции черепа [8, 9]. По данным КТ исследования возможна оценка не только костных аномалий, подтверждения синостоза в области швов черепа, но и выявление сопутствующих аномалий развития интракраниальных структур. При выявлении интракраниальных аномалий для уточнения последних проводится магнитно-резонансное исследование головного мозга. Для верификации диагноза и медико-генетического консультирования проводится молекулярно-генетическое исследование [10, 11, 1].

Синдром Крузона (Crouzone syndrome, СК) – редкое генетическое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, обусловленное мутацией в гене *FGFR2*, локализованном на 10 хромосоме и кодирующем аминокислотную последовательность ко 2 рецептору фактора роста фибробластов. Синдром впервые описан французским нейрохирургом О. Крузоном в 1912 году. Распространенность СК составляет приблизительно 1 случай на 25000 – 65000 новорожденных, при этом данным синдромом обусловлено почти 5 % от всех пороков развития, сопровождающихся черепным дизостозом [9].

Клинические признаки СК весьма специфичны, и, как правило, они становятся заметными сразу после рождения ребенка. Выраженность проявлений достигает своего максимума к 3–4 годам [10]. Заболевание характеризуется множественным синостозом. Чаще всего в патологический процесс вовлекаются коронарные и сагиттальный шов. В ряде наблюдений краниосиностоз носит прогрессирующий характер, отмечается постепенная оссификация швов после рождения ребенка. В большинстве случаев множественный синостоз сопряжен также с преждевременным закрытием швов основания черепа. В нескольких исследованиях установлена определенная последовательность синостозирования швов основания черепа. В первую очередь, заднего межзатылочного шва и ламбдовидных швов (приблизительно на 10 месяце жизни). Далее закрываются окципито-сосцевидный шов и передний межзатылочный

шов. Сфено-окципитальные (СОШ) и петро-окципитальные швы (ПОШ) оссифицируются в промежутке между 3 месяцем и 3 годом жизни [10, 7, 8].

Гипоплазию верхней челюсти, передних отделов лица в большинстве исследований, связывают с преждевременной оссификацией СОШ и ПОШ. У здоровых подростков СОШ и ПОШ закрываются приблизительно к 13,5 годам жизни, у пациентов с СК ПОШ облитерируется к 3,3 годам, СОШ – к 3,25 годам [7]. В результате развивается гипоплазия костей средней зоны лица, уменьшается глубина орбит, возникают дыхательные нарушения, обусловленные патологическим строением верхних дыхательных путей.

Для фенотипа пациентов с СК характерны: брахицефалия, дистальный прикус, относительный прогнатизм нижней челюсти, гипертелоризм с экзофтальмом разной степени выраженности, клювовидный нос, низкое расположение ушей, недостаточное смыкание челюстей. Верхняя челюсть сильно недоразвита, что в сочетание с костным дефицитом нижнего края орбит усиливает окулярный проптоз. Нёбо узкое, высокое, у половины пациентов отмечаются латеральные утолщения слизистой оболочки. Нарушение окклюзии и скученность зубов на фоне гипоплазии верхней челюсти также являются характерными признаками порока, однако, значительной задержки прорезывания зубов у пациентов с СК не наблюдается [11, 10, 9, 7, 5].

При СК, как правило, не выявляют грубых пороков развития кистей и стоп, что отличает его от других заболеваний этой группы. Гидроцефалия сопутствует СК в 40 % случаев [7, 5]. Мальформация Киари I (пролапс миндалин мозжечка через большое затылочное отверстие) встречается в 70 % случаев [7, 5]. Одним из объяснений формирования аномалии Киари является уменьшение размеров задней черепной ямки на фоне раннего смыкания лямбдовидных швов и синхондрозов в период активного роста мозжечка. Стеноз яремных отверстий в сочетании с сужением яремных вен наблюдается в 60 % случаев [7]. Это может усиливать внутричерепную гипертензию и гидроцефалию [7, 5]. Сращение шейных позвонков наблюдается у 22 % пациентов с СК [7, 5]. Чаще всего сращение происходит между С3–С4, реже между С5–С6. Примерно у половины пациентов с СК диагностируют кондуктивную тугоухость. У 13 % пациентов имеется стеноз или атрезия наружного слухового канала [5].

Реабилитация пациентов с СК напрямую зависит от выраженности внутричерепной гипертензии и степени дыхательных расстройств, однако из-за ранней манифестации заболевания лечение обычно начинают в раннем возрасте. Часто у детей с СК наблюдаются значительные нарушения дыхания, требующие проведения трахеостомии в первые дни жизни. Значительный проптоз может осложниться кератитом, что требует офтальмологического лечения.

СК – неизлечимое заболевание, требующее функциональной и косметической коррекции, которая достигается лишь оперативным путем. Хирургическое вмешательство направлено на восстановление формы черепа и устранение синостозов. Такие операции проводятся до остановки роста черепной коробки, начиная с рождения.

Клиническое наблюдение. Пробанд – мальчик, 1990 г.р. Впервые был направлен в РНПЦ «Мать и дитя» из областного центра в возрасте 16 лет на консультацию к врачу-генетику в связи с клиническим диагнозом: черепнолицевой дизостоз. Синдром Крузона.

Родился в срок в результате кесарева сечения во втором неродственном браке, единственный ребенок в семье. Отец имеет здоровую дочь от первого брака. Вес при рождении – 4500 г. Патологии при рождении выявлено не было. На первом году жизни

развивался в соответствии с возрастом. Особенностей в психическом и речевом развитии не выявлено. Клинические проявления болезни (в соответствии с выпиской из амбулаторной карты): экзофтальм, «полуптоз», гипоплазия верхней челюсти, гидроцефальный синдром в стадии компенсации. Из данных инструментальных обследований, проведенных в РНПЦ Мать и дитя в 2006г.: УЗИ брюшной полости – без особенностей; УЗИ щитовидной железы – уменьшение размеров щитовидной железы; Эхо-КГ – дополнительная хорда левого желудочка. Физическое развитие пациента, по данным клинического осмотра, в возрасте 16 лет соответствовало нормальному интервалу от 25 до 75 центилей: вес – 58 кг., рост – 176 см., окружность головы – 55,5 см., окружность грудной клетки – 81 см. Психоречевое, моторное, физическое и половое развитие в пределах возрастной нормы в течение всех этапов жизни. Телосложение пропорциональное. Выявлено нарушение осанки: сколиоз, сутулость, а также черепно-лицевые дисморфии, характерные для группы краниолицевых дизостозов: экзофтальм, частичный птоз, искривление перегородки спинки носа, гиполазия средней трети лица, микроретрогнатия, относительная прогения; очень узкое, высокое, «щелевидное» небо, скученность зубов. Диагноз: синдром Крузона.

Повторное обращение пробанда к врачу генетику в областном центре в 2022 г. связано с определением прогноза потомства и медико-генетическим консультированием. Материал для исследования (периферическая кровь) был направлен в РНПЦ «Мать и дитя» для проведения молекулярно-генетического исследования. Образец ДНК был выделен из лейкоцитов методом солевой экстракции. Анализ нуклеотидной последовательности 7 экзона, а также фланкирующих последовательностей интронов гена FGFR2 проведен методом прямого секвенирования на автоматическом анализаторе ABI 3500.

В результате молекулярно-генетического исследования у пробанда была выявлена миссенс-мутация c.833G>T(p.Cys278Phe) в 7 экзоне гена *FGFR2* в гетерозиготном состоянии, представленная на рисунке 1.

Рисунок 1 – Мутация c.833G>T(p.Cys278Phe) в 7 экзоне гена *FGFR2* у пациента с фенотипическими признаками СК (указана стрелкой)

Заключение. Рецепторы факторов роста фибробластов (FGFR) – семейство мембранных белков, класс рецепторных тирозинкиназ, которые связываются с членами семейства факторов роста фибробластов (FGF). FGF играют важную роль в эмбриогенезе, а также в жизнедеятельности взрослого организма. Они участвуют в процессах дифференцировки и пролиферации клеток различных типов, в регуляции клеточной миграции и выживания, регенерации тканей, в процессах ангиогенеза и нейрогенеза.

У человека описано 4 функционально активных рецептора к семейству белков факторов роста фибробластов (FGFR1–4). Мутации в генах FGFR1, FGFR2 и FGFR3 являются причиной наиболее распространенных форм краниосиностозов (синдром Апера, СК, синдром Пфайффера) и локализуются, как правило, в так называемых «горячих точках»: кодонах 252 FGFR1 (синдром Пфейфера), 252 и 253 FGFR2 (синдром Апера), 250 FGFR2 (синдром Мюнке), 290 и 278 кодонах FGFR2 (СК). Варианты в этих сайтах представляют собой замены аминокислот и являются мутациями с «приобретением функции», способствующими активации пути передачи сигналов FGF/FGFR.

Выявленная в нашем случае миссенс-мутация, c.833G>T (p.Cys278Phe) приводит к замене аминокислоты цистеин на фенилаланин в 278 кодоне гена FGFR2, что влияет на образование дисульфидных связей и приводит к конститутивной активации рецептора. Данный вариант описан не только у пациентов с СК, но и у пациентов с синдромом Пфайффера, а также в семейном случае синдрома Джексона-Вейсса [14, 12]. В нашем случае у пробанда наблюдались характерные клинические признаки СК: экзофтальм, частичный птоз, искривление перегородки спинки носа, гиполазия средней трети лица, микроретрогнатия, относительная прогения; очень узкое, высокое, «щелевидное» небо, скученность зубов. Аномалий в конечностях, характерных для синдрома Пфайффера, выявлено не было.

В таблице 1 суммированы случаи с мутацией c.833G>T у пациентов с СК и Пфайффера, представленные в доступных источниках литературы [12].

Таблица 1 – случаи с миссенс-мутацией c.833G>T у пациентов с СК и Пфайффера (СП) по данным литературы [12]

Авторы	Количество случаев		Клинические признаки
	СП	СК	
Oldridge и соавт., 1995 г. [13]	0	6	Краниосиностоз, экзофтальм, гипоплазия средней трети лица.
Passos-Bueno MR и соавт., 1998 г. [14]	1	1	Увеличение пальцев стопы, синдактилия пятого пальца.
Kan и соавт.,2002 г. [15]	1	5	Не указаны
Chun и соавт., 2003 г. [16]	1	0	Не указаны
Shotelersuk и соавт., 2003 г. [17]	0	1	Задержка психомоторного развития, умеренная тугоухость.
Hoefkens и соавт., 2004 г. [18]	0	1	Краниосиностоз, гипертелоризм, гипоплазия средней трети лица, смещение зрачков, аномалия наружного слухового прохода.

Продолжение таблицы 1

Авторы	Количество случаев		Клинические признаки
	СП	СК	
Chang и соавт., 2006 г. [19]	0	2	Акроцефалия, экзофтальм, гипоплазия верхней челюсти
Lajeunie и соавт., 2006 г. [20]	0	5	Не указаны
Stenirri и соавт, 2007 г. [21]	0	1	Не указаны
Yu и соавт., 2009 г. [22]	0	1	Брахицефалия, аномальная форма головы, гипоплазия средней трети лица, экзофтальм.
Chokdeemboon, C. и соавт., 2013 [23]	2	0	Краниосиностоз, экзофтальм, гипоплазия средней трети лица, широкие и медиально отклоненные большие пальцы рук и ног с различной степенью синдактилии.
Roscioli и соавт., 2013 г.[24]	1	12	Нет данных
Nur и соавт., 2014 г. [25]	0	6	Типичные черепно-лицевые признаки, высокое небо, порок сердца.
Sagong и соавт., 2014 г. [26]	0	1	Нарушение слуха, отсутствие наружного слухового прохода, гипоплазия верхней челюсти, умеренный гипертелоризм, экзофтальм, атрезия уха.
Suh и соавт., 2014 г.[27]	0	1	Не указаны
Júnior и соавт., 2015 г. [28]	2	0	Брахицефалия, гипоплазия средней трети лица, выступающий лоб, экзофтальм, косоглазие, высокое небо, широкие медиально отклоненные большие пальцы ног.
Lin и соавт.,2017 г. [29]	0	1	Краниосиностоз, проптоз глаз, гипоплазия средней трети лица.
Tora и соавт., 2020 г. [30]	0	2	Не указаны
Общее количество	8	46	

Эти данные показывают, что на СК приходится около 85 % выявленных de novo случаев, а на синдром Пфайффера – 15 % случаев. Основные клинические симптомы у пациентов с мутацией c.833G>T: краниосиностоз, экзофтальм и гипоплазия средней трети лица. Менее распространенными симптомами являются: гипертелоризм, низко посаженные уши, широкие и медиально отклоненные большие пальцы рук и ног с различной степенью кожной синдактилии; гипоплазия верхней челюсти и носа («клюв попугая»); короткая верхняя губа, высокое узкое небо, скученность зубов, прогнатизм, пороки сердца, тугоухость, отсутствие наружного слухового прохода. Лишь у нескольких пациентов была выявлена умственная отсталость.

Тем не менее клинический диагноз, основанный исключительно на симптомах и физических признаках, является субъективным. Точная диагностика синдромального краниосиностоза требует комплексного анализа, включающего изучение клинических признаков заболевания, а также проведения молекулярно-генетического исследования.

Литература

1. Dicus Brookes, C. Craniosynostosis syndromes / C. Dicus Brookes, B.A. Golden, T.A. Turvey // Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am. – 2014. – Sep. – Vol. 22, № 2. – P. 103–110. – Mode of access: doi: 10.1016/j.cxom.2014.04.001 PMID: 25171992.

2. Kurmaeva, E.A. Craniosynostosis in the pediatric practice. / E.A. Kurmaeva, G.A. Kulakova, N.A. Solovyeva // Ros Vestn Perinatol i Pediatr. – 2019. – Vol. 64, № 2. – P. 100–101 (in Russ). – Mode of access: doi: 10.21508/1027-4065-2019-64-2-100-101.

3. Kajdic, N. Craniosynostosis – Recognition, clinical characteristics, and treatment. / N. Kajdic, P. Spazzapan, T. Velnar // Bosnian Journal of Basic Medical Sciences. – 2017. – Mode of access: doi:10.17305/bjbms.2017.2083.

4. Johnson. D, Craniosynostosis / D. Johnson, A.O. Wilkie // Eur J Hum Genet. – 2011. – Apr. – Vol. 19, № 4. P. 369–376. – Mode of access: doi: 10.1038/ejhg.2010.235 PMID: 21248745; PMCID: PMC3060331.

5. Ясонов, С.А. Синдромальные краниосиностозы: основные клинические проявления и современные возможности реабилитации / Сергей Ясонов // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2012. – Т. 91, № 5. – С. 108–116.

6. Flaherty, K. Understanding craniosynostosis as a growth disorder / K. Flaherty, N. Singh, J.T. Richtsmeier // Wiley Interdiscip Rev Dev Biol. – 2016. – Jul. – Vol. 5, № 4. – P. 429–59. – Mode of access: doi: 10.1002/wdev.227 PMID: 27002187; PMCID: PMC4911263.

7. Тетерин, И.А. Дистракция костей теменно-затылочной области при краниосиностозах у детей: дис. … канд.мед.наук: 14.01.18 / И.А. Тетерин. – Москва, 2021 г. – 202 с.

8. Kajdic, N. Craniosynostosis – Recognition, clinical characteristics, and treatment. / N. Kajdic, P. Spazzapan, T. Velnar // Bosnian Journal of Basic Medical Sciences. – 2017. – Mode of access: doi:10.17305/bjbms.2017.2083.

9. Kaushik, A. Crouzon's Syndrome: A Rare Genetic Disorder. / A. Kaushik, H. Bhatia, N. Sharma // International Journal of Clinical Pediatric Dentistry. – 2016. – Vol. 9, № 4. – P. 384–387. – Mode of access: doi:10.5005/jp-journals-10005-1395.

10. Синдром Крузона: клинический случай. / Н.И. Зрячкин [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2019. – Т. 16, № 1. – С. 36–43. – Режим доступа: doi: 10.15690/pf.v16i1.2002.

11. Boulet, S.L. A population-based study of craniosynostosis in metropolitan Atlanta, 1989–2003. / S.L. Boulet, S.A. Rasmussen, M.A. Honein // Am J Med Genet A. – 2008. – Apr 15. – Vol. 146A, № 8. – P. 984–91. – Mode of access: doi: 10.1002/ajmg.a.32208 PMID: 18344207.

12. Wei, X. Phenotypic variability of syndromic craniosynostosis caused by c.833G > T in FGFR2: Clinical and genetic evaluation of eight patients from a five-generation family / X. Wei [et al.] // Molecular Genetics & Genomic Medicine. – 2022. – Vol. 10. – e1901. – Mode of access: doi: 10.1002/mgg3.1901.

13. Oldridge, M. Mutations in the third immunoglobulin domain of the fibroblast growth factor receptor-2 gene in Crouzon syndrome / M. Oldridge [et. al.] // Human Molecular Genetics. – 1995. – Vol. 4. – P. 1077–1082. – Mode of access: doi: 10.1093/hmg/4.6.1077.

14. Passos-Bueno, M.R. Description of a new mutation and characterization of FGFR1, FGFR2, and FGFR3 mutations among Brazilian patients with syndromic craniosynostoses / M.R. Passos-Bueno [et. al.] // Am J Med Genet. – 1998. – Jul. 7. – Col. 78, № 3. – P. 237–41. – Mode of access: PMID: 9677057.

15. Kan, S.H. Genomic screening of fibroblast growth-factor receptor 2 reveals a wide spectrum of mutations in patients with syndromic craniosynostosis. / S.H. Kan // American Journal of Human Genetics. – 2002. – Vol.70. – P. 472–486. – Mode of access: doi: 10.1086/338758 .

16. Chun, K. Screening of patients with craniosynostosis: molecular strategy / K. Chun // American Journal of Medical Genetics Part A. – 2003. – Vol. 120A. – P. 470–473. – Mode of access: doi: 10.1002/ajmg.a.20258.

17. Shotelersuk, V. FGFR2 mutations among Thai children with Crouzon and Apert syndromes / V. Shotelersuk // The Journal of Craniofacial Surgery. – 2003. –Vol. 14. – P. 101–107. – Mode of access: doi: 10.1097/00001665-200301000-00019.

18. Hoefkens, M.F. Crouzon syndrome: Phenotypic signs and symptoms of the postnatally expressed subtype. / M.F. Hoefkens, C. Vermeij-Keers, J.M. Vaandrager // The Journal of Craniofacial Surgery. – 2004. – Vol. 15. – P. 233–242. – Mode of access: doi: 10.1097/00001665-200403000-00013.

19. Chang, C.P. Mutation analysis of Crouzon syndrome in Taiwanese patients / C.P. Chang [et. Al.] // Journal of Clinical Laboratory Analysis. – 2006. – Vol. 20, № 1. – P. 23–26. – Mode of access: doi: 10.1002/jcla.20096.

20. Lajeunie, E. Mutation screening in patients with syndromic craniosynostoses indicates that a limited number of recurrent FGFR2 mutations accounts for severe forms of Pfeiffer syndrome / E. Lajeunie [et. al.] // European Journal of Human Genetics. – 2006. – Vol. 14. – P. 289–298. – Mode of access: doi: 10.1038/sj.ejhg.5201558.

21. Stenirri, S. Integrated strategy for fast and automated molecular characterization of genes involved in craniosynostosis / S. Stenirri [et. al.] // Clinical Chemistry. – 2007. – Vol. 53. – P. 1767–1774. – Mode of access: doi: 10.1373/clinchem.2007.089292.

22. Yu, J.E. Genotypic and phenotypic analyses of Korean patients with syndromic craniosynostosis / J.E. Yu [et. al.] // Clinical Genetics. – 2009. – Vol. 76. – P. 287–291. – Mode of access: doi: 10.1111/j.1399-0004.2009.01201.x.

23. Chokdeemboon, C. FGFR1 and FGFR2 Mutations in Pfeiffer Syndrome / C. Chokdeemboon [et. al.] // Journal of Craniofacial Surgery. – 2013. – Vol. 24. – P. 150–152.

24. Roscioli, T. Genotype and clinical care correlations in craniosynostosis: findings from a cohort of 630 Australian and New Zealand patients / T. Roscioli [et. al.] // American Journal of Medical Genetics. Part C, Seminars in Medical Genetics. – 2013. – Vol. 163C, № 4. – P. 259–270. – Mode of access: doi: 10.1002/ajmg.c.31378.

25. Nur, B.G. Clinicogenetic study of Turkish patients with syndromic craniosynostosis and literature review / B.G. Nur [et. al.] // Pediatric Neurology. – 2014. – Vol. 50. – P. 482–490. – Mode of access: doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.01.023.

26. Identification of causative mutation in a Korean family with Crouzon syndrome using whole exome sequencing / B. Sagong [et. al.] // Annals of Clinical and Laboratory Science. – 2014. – Vol. 44. – P. 476–483.

27. Sagong, B.A novel FGFR2 mutation in tyrosine kinase II domain, L617F, in Crouzon syndrome. / Y. J. Suh [et. al.] // Journal of Cellular Biochemistry. – 2014. – Vol. 115. – P. 102–110. – Mode of access: doi: 10.1002/jcb.24637 .

28. Júnior, H.M. Pfeiffer syndrome: clinical and genetic findings in five Brazilian families / H.M. Júnior [et. al.] // Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal. – 2015. – Vol. 20. – e52–e58. – Mode of access: doi: 10.4317/medoral.20032.

29. Lin, Y., Gao, H., Ai, S., Eswarakumar, J., Chen, C., Zhu, Y., Li, T., Liu, B., Liu, X., Luo, L., Jiang, H., Li, Y., Liang, X., Jin, C., Huang, X., & Lu, L. C278F mutation in FGFR2 gene causes two different types of syndromic craniosynostosis in two Chinese patients / Y. Lin [et. al.] // Molecular Medicine Reports. – 2017. – Vol. 16. – P. 5333–5337. – Mode of access: doi: 10.3892/mmr.2017.7248.

30. Topa, A. NGS targeted screening of 100 Scandinavian patients with coronal synostosis. / A. Topa [et. al.] // American Journal of Medical Genetics. Part A. – 2020. – Vol. 182. – P. 348–356. – Mode of access: doi: 10.1002/ajmg.a.61427.

CROUZONE SYNDROME: REVIEW OF THE LITERATURE AND DESCRIPTION OF A CLINICAL CASE

Pashuk S.N.[1], Gusina A.A.[1], Matsiuk I.N.[2]

[1] State institution «Republican Scientific and Practical Centre «Mother and Child», Minsk, Republic of Belarus
[2] Grodno Regional Clinical Perinatal Center Grodno, Republic of Belarus

The article presents literature data on the etiology, classification, pathogenesis, clinical manifestations of craniosynostosis. A description of a clinical case of Crouzon syndrome in an adult patient with characteristic clinical signs of this disease is presented. Molecular genetic verification of the diagnosis was carried out.

Keywords: craniosynostosis syndromes, fibroblast growth factor, clinical case.

Поступила 30.08.2023

УДК 618.19-006.6-056.7-055.2:575.1-048.88

СЕМЕЙНЫЕ ФОРМЫ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА: ОСОБЕННОСТИ МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ

Прибушеня О.В.[1], Наумчик И.В.[1], Луферова Ю.С.[2]

[1] Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»
г. Минск, Республика Беларусь
[2] РНПЦ Онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова
пос. Лесной, Республика Беларусь

Резюме: Проведен анализ 48 родословных пробандов с впервые выявленным раком молочной железы (РМЖ). Семейная форма установлена в 22 (45,8 %) случаях, в группе с семейной формой рака средний возраст составил 33±5,8 лет. Всего в 22 семьях, пораженных вместе с пробандом, оказалось 62 человека. Во всех случаях тип передачи по родословной соответствовал аутосомно-доминантному. В 11 (50 %) случаях передача была по материнской, в 11 – по отцовской линии. Среднее число пораженных РМЖ составило 2,82 на 1 семью. Из 22 семей тестирование на мутацию в гене BRCA1/2 проведено у 20, ответ получен для 17 семей и в 7 (41 %) случаях тест оказался положительным. Помимо РМЖ в 20 случаях был рак иных органов. Среднее число больных разными формами рака составило 3,72 на 1 семью. Представлены два клинических примера медико-генетического (МГК) консультирования носительниц мутации в гене BRCA1 на доклиническом этапе с оценкой рисков с учетом проведенных профилактических мероприятий (мастэктомия).

Ключевые слова: рак молочной железы, медико-генетическое консультирование, генетический риск, вспомогательные репродуктивные технологии

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости среди женского населения, как в мире, так и в Республике Беларусь. По данным Globocan, в 2020 году выявлено более 2 миллионов новых случаев РМЖ, показатель заболеваемости составил 58,5 случаев на 100 000 женского населения, показатель смертности – 17,7 случаев на 100 000 женского населения [1]. В РБ аналогичные показатели составили: 94,0 случаев на 100 000 женского населения и 26,2 случая на 100 000 женского населения соответственно.

Семейные формы рака описывались давно, однако предметом публичного и научного обсуждения стали только последние 20–25 лет. Это оказалось возможным после появления специализированных тестов. Однако, в отличие от классического генетического консультирования моногенных болезней, в онкологии редко есть тесты, позволяющие однозначно ответить на все вопросы. Связано это с чрезвычайной мутационной гетерогенностью и вариабельностью пенетрантности. Все это делает генетическое консультирование в онкологической практике весьма затруднительным. Специализация клинического генетика для работы с онкологическими пациентами требует новых знаний, понимания как основ генетики, наследования, так и специфики онкологических заболеваний. Генетический консультант в практике онкологических

клиник является составной частью большой команды, работающей для сохранения жизни и здоровья тяжелобольных пациентов и проведения медицинской профилактики рака.

Современные методы лабораторной диагностики позволяют во многих случаях определить причины и характер течения многих заболеваний. РМЖ не является исключением. Так, молекулярно-генетическое тестирование при семейных формах рака может объяснить в ряде случаев особенности заболевания и иногда провести пренатальную или предимплантационную диагностику [2]. Не следует забывать, что в настоящее время описано не менее 35 генетических синдромов, которые манифестируют с онкологического заболевания, и такие семьи должны иметь возможность получить высококвалифицированную медико-генетическую помощь.

Также в последние годы отмечена мировая тенденция к росту заболеваемости РМЖ среди молодых женщин, в возрасте до 35 лет, в котором реализуется основной репродуктивный потенциал. По данным ряда авторов, число выявления РМЖ в возрастной группе до 35 лет составляет около 13 % [3]. В то же время отмечается тенденция к увеличению возраста женщин к моменту их первых родов [4]. Факт «омоложения» РМЖ и тенденция современных женщин к предпочтению более позднего возраста для реализации репродуктивной функции привели к тому, что большое число женщин к моменту выявления рака остаются с нереализованной детородной функцией [4].

Цель работы: установить особенности семейного анамнеза и оценки рисков у женщин с впервые выявленным раком молочной железы по данным проспективного исследования.

Материал и методы исследования. Группу исследования составили 48 женщины с диагнозом РМЖ, которым было проведено МГК как до начала специального лечения (химиотерапия) для рассмотрения вопроса о возможности проведении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) и последующей витрификации яйцеклеток или эмбрионов, так и в период ремиссии. У всех женщин собран генеалогический анамнез, составлены родословные, заполнены медико-генетические карты. Женщины были направлены онкологом в отделения планирования семьи и ВРТ РНПЦ «Мать и дитя» для рассмотрения вопроса о возможности сохранения фертильности. Все данные вносились в разработанную электронную базу данных. Описаны клинические наблюдения носительства мутаций в генах BRCA1/2.

Результаты исследования и обсуждение. Проведен анализ 48 родословных пробандов с впервые выявленным РМЖ. Семейная форма установлена в 22 (45,8 %) случаях, в группе с семейной формой рака средний возраст составил 33±5,8 лет.

Всего в 22 семьях, пораженных вместе с пробандом, оказалось 62 человека. Во всех случаях тип передачи по родословной соответствовал аутосомно-доминантному. В 11 (50 %) случаях передача была по материнской, в 11 – по отцовской линии.

Среднее число пораженных РМЖ составило 2,82 на 1 семью. Из 22 семей тестирование на мутацию в гене BRCA1/2 проведено у 20, ответ получен для 17 семей и в 7 (41 %) случаях тест оказался положительным.

Помимо РМЖ в 20 случаях был рак иных органов. Среднее число больных разными формами рака составило 3,72 на 1 семью. Среди онкологических заболеваний, указанных в родословных, встречались: рак легкого (3), рак желудка (5), рак кишечника (2), рак печени (1), рак поджелудочной железы (1), рак простаты (1), рак

мочевого пузыря (1), лейкоз, апластическая анемия по 1 наблюдению. Еще в 1 случае был рак яичника и в 1 рак тела матки. В целом рак ЖКТ был в 50 % случаев.

Представлено два клинических наблюдения семей на доклинической стадии при носительстве мутации в гене BRCA1 для иллюстрации тактики МГК с оценкой рисков и рекомендациями по медицинской профилактике РМЖ. В одном клиническом наблюдении при носительстве мутации в гене BRCA1 у беременной после проведения ЭКО диагностирована системная скелетная дисплазия у одного из плодов при дихориальной диамниотической двойне. В другом случае пациентке была проведена профилактическая мастэктомия на прегравидарном этапе и направлена она была в РНПЦ для оценки прогноза беременности.

Клиническое наблюдение 1. Пациентка Б.1987 г.р. проконсультирована в РНПЦ «Мать и дитя» по результатам молекулярно-генетического исследования на предмет предрасположенности к развитию синдрома наследственного РМЖ и рака яичников. Поводом для направления была диагностика ВПР у одного плода из двойни при сроке гестации 16 недель. Беременность наступила в результате ЭКО (1 попытка). У пробанда в анамнезе была миома матки, киста яичника, первичное бесплодие.

При сборе родословной установлено, что у матери пробанда – РМЖ (возраст возникновения заболевания – 48 лет), у бабушки пробанда по линии матери также РМЖ. Имеются ограниченные данные семейного анамнеза по родственникам третьей степени родства. По результату ДНК-диагностики выявлен патогенный вариант c.5266dupC (5382insC) гена *BRCA1* (NM_007294.4) в гетерозиготной форме.

При проведении ультразвукового исследования (УЗИ) в связи с беременностью установлен диагноз: беременность 19 недель, дихориальная диамниотическая двойня, системная скелетная дисплазия (танатоформная дисплазия?) у одного плода из двойни. Генетическая предрасположенность к развитию синдрома наследственного РМЖ и рака яичников (2C65 ICD – 11).

На первом этапе проведено МГК с оценкой рисков для жизни и здоровья обоих плодов, рисков осложнения беременности и предложено провести инвазивное пренатальное вмешательство для предотвращения рождения ребенка с тяжелой формой (летальной) системной скелетной дисплазии. В сроке беременности 20 недель выполнена селективная редукция плода с системной скелетной дисплазией. Проведено молекулярно-генетическое тестирование амниотических вод, полученных в ходе выполнения селективной редукции, на выявление мутаций в гене FGFR3 – мутации не установлены. К моменту написания статьи беременность успешно пролонгируется.

На втором этапе, спустя две недели, проведено МГК с оценкой риска в связи с семейной историей РМЖ. Женщине изложены следующие риски (по данным версии 2.2024 NCCN): абсолютный риск наследственного *BRCA1*-ассоциированного РМЖ к 70-летнему возрасту – более 60 % (высокий), рака яичников – 39–58 % (высокий). Ожидаемый средний возраст манифестации РМЖ – 44 года.

Поскольку в настоящий момент нет убедительных данных, подтверждающих взаимосвязь проведения циклов ЭКО и увеличения риска РМЖ у пациенток с патогенным вариантом в генах *BRCA,* мы не посчитали возможным пересмотреть риски в сторону увеличения.

Риск для потомства передачи патогенного варианта составляет 50 % (высокий).

Повышен риск развития рака поджелудочной железы, первичной перитонеальной карциномы, колоректального рака, рака кожи.

В ходе МГК мы обсудили тактику наблюдения в период беременности и в послеродовом периоде и рекомендовали:

- провести молекулярно-генетической диагностики наследственного РМЖ и рака яичников матери и сибсу пробанда;
- самообследование молочных желез 1 раз в месяц;
- грудное вскармливание рекомендовано до 12 месяцев;
- консультация онкомаммолога по вопросу выбора метода скрининга в период беременности и лактации с последующим наблюдением 1 раз в 6 месяцев (оптимальный скрининг для носителей мутаций в генах *BRCA* – маммография и магнитно-резонансная томография (МРТ) молочных желез с контрастным усилением 1 раз в год);
- после родов наблюдение онкогинекологом 1 раз в 6 месяцев (трансвагинальное ультразвуковое исследование органов малого таза – 1 раз в 6 месяцев, определение уровня опухолеассоциированного антигена CA-125 – 1 раз в 6 месяцев);
- по решению консилиума врачей возможна профилактическая сальпингоофорэктомия (оптимальный возраст 35–40 лет), мастэктомия (оптимальный возраст до 40 лет с учетом данных семейного анамнеза);
- УЗИ органов брюшной полости 1 раз в год после родов;
- фиброгастродуоденоскония (ФГДС) + колоноскопия не реже 1 раз в 5 лет (рекомендуемый возраст начала скрининга с 40 лет);
- защита кожи от воздействия ультрафиолетового излучения (ограничение времени нахождения на открытом воздухе в солнечную погоду с 10 до 16 часов; использование солнцезащитного крема с SPF не менее 30 при выходе на улицу; отказ от посещения солярия);
- самостоятельный осмотр кожи видимых участков тела 1 раз в месяц (осмотр кожи головы и спины с помощью членов семьи);
- наблюдение дерматологом (онкологом) с проведением дерматоскопии ежегодно;
- наблюдение гинекологом, врачом общей практики по месту жительства и своевременное прохождение диспансеризации, онкоскрининга в поликлинике по месту жительства.

Клиническое наблюдение 2. Для проведения МГК с целью оценки прогноза потомства обратилась пациентка К., 35 лет, белоруска. На момент обращения беременность вторая, первая завершилась срочными родами через естественные родовые пути. Семейный анамнез отягощен. Шесть членов семьи разной степени родства болели РМЖ (рисунок).

Рисунок – Родословная семьи К.

Мать пробанда (III 3) заболела в возрасте 32 лет, Бабушка пробанда (II 4) и ее сестры (II 1,2,3) заболели в возрасте 40 лет. Двоюродный сибс матери пробанда (III 1) так же заболела в 40 лет.

Пациентка с профилактической целью провела двустороннюю мастэктомию. На момент консультирования беременность 21 неделя, врожденные пороки развития не выявлены. Пол плода женский. При молекулярно-генетическом исследовании пробанд оказалась носителем мутации 5382insC в гене BRCA1.

При проведении МГК без учета профилактически выполненной мастэктомиии риск по РМЖ следует оценить в 70 %, с учетом проведенной мастэктомии риск значительно уменьшился и оценивается в 3–4 %. Риск по развития рака яичников – 40 %, высокий. После завершения беременности рекомендовано обсудить вопрос удаления яичников. Беременность завершилась срочными родами в 39 недель путем кесарева сечения. Показанием для кесарева сечения послужила оперированная матка. Масса новорожденной девочки 3490, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов.

В мире широко дискутируется необходимость и тактика проведения МГК у пациенток на доклинической стадии при РМЖ. Обсуждается степень риска, необходимость сопоставления риска с типом рака, мутацией и иными факторами, которые классически используются при МГК. Наши клинические примеры демонстрируют тактику такого МГК.

Ряд научных исследований показали, что генетическое консультирование снижает беспокойство, тревогу и депрессию, связанные с раком; повышает понимание и восприятия степени генетического риска и помогает пациентам осознанно проводить мутационное тестирование. Авторами были проанализированы для метаанализа распространенности и пенетрантности мутаций BRCA 32 новых научных исследования и 38 более ранних исследований [5]. Оказалось, что распространенность варьируется в зависимости от групп исследования и этнической характеристики населения: от 0,2 % до 0,3 % в общей популяции, 3 % среди женщин с РМЖ, 6 % среди женщин, у которых РМЖ диагностирован в возрасте до 40 лет, 10 % среди женщин с раком яичников и 20 % в семьях с высоким риском. Среди еврейских женщин-

ашкенази в безвыборочных группах распространенность составляет 2 % и 10 % в семьях с высоким риском. Пенетрантность мутаций BRCA зависит от результата молекулярно-генетического теста. В нашем исследовании у 41 % женщин с семейной формой рака установлена мутация BRCA. Такая высокая распространенность в нашей группе может быть связана с более молодым возрастом женщин (средний возраст составляет 33±5,8).

Согласно метаанализа при МГК риск развития РМЖ (пенетрантность) в возрасте до 70 лет, если тест BRCA1 или BRCA2 положительный, составляет от 46 до 71 %. Пенетрантность рака яичников для BRCA1 составляет от 41 % до 46 % и от 17 % до 23 % процентов для *BRCA2*. По результатам метаанализа для женщин с вариантами неопределенной клинической значимости оценка риска авторами не представлено [5].

Стандартизированный уровень заболеваемости РМЖ составляет 3,81 (95 % ДИ от 3,06 до 4,75) для неинформативных отрицательных результатов теста и 1,13 (95 % ДИ от 0,81 до 1,58) для истинно отрицательных результатов.

Многие авторы указывают, что беспокойство и тревога по поводу РМЖ усилились после тестирования у женщин с положительными результатами и уменьшились у тех, у кого тест оказался отрицателен. Следует отметить, что результаты в разных научных исследованиях различаются. Однако подавляющее большинство исследователей склоняются к тому, что восприятие генетического риска после МГК улучшилось после получения результатов тестирования.

Проведение молекулярно-генетического тестирования мутаций в генах BRCA1/2 может быть полезным для выработки мер профилактики РМЖ, что и демонстрирует наше второе клиническое наблюдение. Эти профилактические мероприятия разнятся в странах. Многие авторы отмечают, что частота ложноположительных результатов при применении методов визуализации, кратность осмотров и даже ненужного хирургического вмешательства была выше у женщин, проходящих интенсивный скрининг на РМЖ. Однако отмечается, что большинство женщин не испытывали тревоги после скрининга с помощью МРТ, маммографии или клинического обследования молочных желез, хотя пациентки, вызванные для дополнительного обследования, имели повышенную тревожность.

При МГК и оценке риска необходимо учитывать доказанный эффект некоторых профилактических мероприятий. Так, в плацебо-контролируемых исследованиях с участием женщин с различными уровнями риска прием тамоксифена и ралоксифеан снижают риск инвазивного РМЖ на 30–68 % [6]. А также тамоксифен имел больший эффект по снижению риска, по сравнению с ралоксифеном. Результаты показали, что снижение было выше у женщин, у которых было больше родственников с РМЖ, но доверительные интервалы перекрывались, и результаты не были специфичными для женщин-носителей мутаций. Длительный прием тамоксифена и ралоксифена увеличивали риск тромбоэмболических осложнений, а тамоксифен увеличивал риск развития рака эндометрия и катаракты. Это также необходимо учитывать при МГК [5].

У женщин из группы высокого риска РМЖ и женщин-носителей мутаций BRCA1/2 мастэктомия снижает риск РМЖ на 85–100 %, а смертность от РМЖ – на 81–100 %. Сальпингоофорэктомия снижает риск РМЖ на 37–100 %, рака яичников – на 69–100 %, а смертность на 61–100 %.

Помимо оценки риска развития РМЖ при МГК необходимо проводить оценку по риску развития иных форм рака и оценивать прогноз потомства для женщин

репродуктивного возраста. Особенно это актуально при проведении МГК, при проведении ЭКО и превентивной витрификации яйцеклеток и /или эмбрионов.

Литература

1. Deo, S.V.S., J. Sharma, and S. Kumar, GLOBOCAN 2020 Report on Global Cancer Burden: Challenges and Opportunities for Surgical Oncologists / S.V.S. Deo [et al.] // Ann Surg Oncol. – 2022. – 29(11): p. 6497–6500.
2. Nelson, H.D., et al., in Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for BRCA1/2-Related Cancer in Women: A Systematic Review for the U.S. / H.D. Nelson [et al.] // Preventive Services Task Force. – 2019: Rockville (MD).
3. Azim, H.A. Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: a meta-analysis of 14 studies / H.A. Azim [et al.] // Eur J Cancer. – 2011. 47(1): p. 74–83.
4. Lambertini, M. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting / M. Lambertini [et al.] // BMC Med. – 2016. 14: p. 1.
5. Nelson, H.D. Risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for BRCA-related cancer in women: a systematic review to update the U.S. Preventive Services Task Force recommendation / H.D. Nelson [et al.] // Ann Intern Med. – 2014. 160(4): p. 255–66.
6. Nelson, H.D. Medication Use for the Risk Reduction of Primary Breast Cancer in Women: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force / H.D. Nelson [et al.] // JAMA. – 2019. 322(9): p. 868–886.

FAMILY FORMS OF BREAST CANCER IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE: FEATURES OF MEDICAL GENETIC COUNSELING

Pribushenya O.V.[1], Naumchik I.V.[1], Luferova Yu.S.[2]

[1] State institution «Republican Scientific and Practical Centre «Mother and Child», Minsk, Republic of Belarus
[2] Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology named after. N.N. Alexandrova, Lesnoy, Republic of Belarus

An analysis of 48 pedigrees of probands with newly diagnosed breast cancer was carried out. The familial form was established in 22 (45.8 %) cases; in the group with the familial form of cancer, the average age was 33±5.8 years. In total, 62 people including the proband were affected in 22 families. In all cases, the type of transmission according to the pedigree corresponded to autosomal dominant. In 11 (50 %) cases, transmission was maternal, in 11 – paternal. The average number of affected breast cancers was 2.82 per family. Of the 22 families, 20 were tested for a mutation in the BRCA1/2 gene, a response was received for 17 families, and in 7 (41 %) cases the test was positive. In addition to breast cancer, 20 cases had cancer of other organs. The average number of patients with different forms of cancer was 3.72 per family. Two clinical examples of genetic counseling of carriers of a mutation in the BRCA1 gene at the preclinical stage with risk assessment taking into account the preventive measures taken (mastectomy) are presented.

Keywords: breast cancer, genetic counseling, genetic risk, assisted reproductive technologies.

Поступила 15.10.2023

УДК [616-008.9:546.56]:575.224.234

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ БОЛЕЗНИ МЕНКЕСА, ОБУСЛОВЛЕННЫЙ НОВЫМ ВАРИАНТОМ НУКЛЕОТИДНОЙ ЗАМЕНЫ В ГЕНЕ ATP7A

Субоч К.В.[1], Зимовина Т.С.[1], Филипович Е.К.[2]

[1] Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
[2] УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
г.Минск, Республика Беларусь

Резюме. Болезнь Менкеса (БМ, OMIM 309400) – мультисистемное заболевание, обусловленное нарушением метаболизма меди в организме. Типичными симптомами болезни являются прогрессирующие нейродегенеративные изменения, эктодермальные нарушения (в том числе, курчавые жесткие волосы), патология опорно-двигательного аппарата. Последний признак обусловливает другое название заболевания – болезнь «курчавых волос». В статье представлено клиническое наблюдение болезни Менкеса, обусловленное вариантом нуклеотидной замены в гене ATP7A (c.4084G>C; p.Ala1362Pro).

Ключевые слова: метаболизм меди, ген ATP7A, курчавые волосы, высокопроизводительное секвенирование

Введение. Первое упоминание БМ принадлежит американскому врачу Менкесу, описавшему в 1962 году нескольких мальчиков в одной семье, у которых наблюдались грубые неврологические нарушения, задержка роста и необычная структура волос.

БМ характеризуется Х-сцепленным рецессивным типом наследования, поэтому клинические проявления определяются у пациентов мужского пола. Распространенность заболевания составляет 1 на 40.000–350.000 человек [1]. В Республике Беларусь представлены единичные наблюдения.

В основе БМ лежат патологические варианты в гене ATP7A. Данный ген состоит из 23 экзонов, картирован в локусе Xq21.1, стартовый кодон ATG расположен во втором экзоне [2]. Крупные делеции в гене ATP7A выявляют в 25 % случаев. Спектр точковых мутаций представлен миссенс-мутациями (33 %), нонсенс-мутациями (16 %), мутациями сайта сплайсинга (16 %), делециями/инсерциями/дупликациями (33 %) [3]. Учитывая вариабельность генетических дефектов, лежащих в основе заболевания, существуют различные патогенетические механизмы нарушения работы медь-транспортирующей АТФазы альфа. Белок экспрессируется во всех тканях организма, но наиболее интенсивно – в клетках эктодермы [4]. Указанный белок обладает двумя важными функциями: связывание ионов меди и их транспортировка через цитоплазматическую мембрану, а также встраивание ионов меди в состав медь-зависимых ферментов в качестве кофакторов. За счет дефицита медь-транспортирующей АТФазы альфа снижается уровень меди в крови и в клетках нервной системы, что приводит к накоплению меди в энтероцитах и недостаточности медь-зависимых ферментов: тирозиназы (снижается синтез меланина), лизилоксидазы (слабость соединительной ткани в результате отсутствия образования связей между коллагеном и эластином), моноаминоксидазы (недостаточное формирование связей кератина и, в результате, возникновение курчавых волос), аскорбатоксидазы (деминерализация костей и цинга), цитохромоксидазы (дефицит энергии, гипотермия) [5].

БМ представлена в двух клинических вариантах: синдром затылочных рогов (СЗР) и классическая форма БМ. Для СЗР характерно преимущественное поражение соединительной ткани. У пациентов с СЗР наблюдаются характерные отложения кальция в области затылочных бугров, дряблая, морщинистая кожа, пупочная и паховая грыжи. В неонатальном периоде часто отмечается гипотония, гипотермия, желтуха, нарушение вскармливания. У пробандов грудного и раннего детского возраста описаны частые эпизоды диареи, рецидивирующие мочевые инфекции, нарушения осанки, деформации грудной клетки, гипермобильность суставов. Волосы могут быть тусклые и грубые на ощупь. Часто диагностируются сосудистые аномалии, в том числе артериальные аневризмы. Продолжительность жизни при СЗР варьирует, пациенты могут доживать до 50 лет [3].

Классическая форма БМ характеризуется прогрессирующими нейродегенеративными нарушениями и значительным поражением соединительной ткани. Как правило, младенцы с БМ рождаются в срок, с нормальными росто-весовыми показателями, без признаков синдромальной патологии. В неонатальном периоде у части пациентов описаны неспецифические проявления: кефалогематомы, спонтанные переломы, затяжная желтуха, гипогликемия, гипотермия, нарушения вскармливания, деформации грудной клетки, пупочная или паховые грыжи, низкий мышечный тонус. В возрасте 1–2 месяцев появляются некоторые характерные фенотипические особенности: волосы становятся редкими, тусклыми, кожа бледнеет, контурируются лобные и затылочные бугры. Данные проявления при отсутствии других симптомов часто не вызывают беспокойства и не являются поводом для обращения к врачу. Психомоторное развитие ребенка в первые месяцы жизни соответствует возрастной норме либо может определяться низкий мышечный тонус. В возрасте 2–3 месяцев могут дебютировать эпилептические приступы, плохо поддающиеся фармакологической терапии. С 5–6 месяцев становится заметным отставание в наборе моторных и психоречевых навыков, потеря ранее приобретенных навыков, низкий тонус сменяется спастичностью в конечностях, снижается общая двигательная активность, дети становятся вялыми и сонливыми. Также определяются задержка роста, проблемы с кормлением, частые рвоты и нарушения стула.

С 6 месяцев БМ может быть заподозрена благодаря характерному изменению волос. Они становятся грубыми, гипо/депигментированными, спутанными и редкими, особенно в областях, чаще подвергающихся трению. При микроскопическом исследовании визуализируются характерные структурные изменения стержней волос: они приобретают узловатую или веретенообразную форму.

В раннем детском возрасте доминирующими проявлениями становятся неврологические нарушения, патология опорно-двигательного аппарата (скелетные деформации, спонтанные переломы на фоне выраженного остеопороза), гипермобильность суставов, дряблость кожи, сосудистые аномалии. На поздних стадиях болезни развивается слепота, дыхательная недостаточность. Большинство пациентов умирают до 3-летнего возраста вследствие инфекций, массивных церебральных кровотечений или нейродегенеративных процессов.

Для диагностики БМ используют биохимический и молекулярно-генетический методы. Биохимическим маркером БМ является снижение уровня меди и церулоплазмина в сыворотке крови, позволяющее с большой степенью вероятности предположить заболевание. Церулоплазмин является белком-транспортером меди, который снижается в ответ на низкий уровень меди. Сниженные значения меди

и церулоплазмина также характерны для болезни Вильсона-Коновалова, однако в отличие от БМ при данной болезни происходит избыточное накопление меди в органах нервной системы и печени, оказывающей токсический эффект. Данный метод не позволяет с точностью говорить о наличии БМ у ребенка, особенно в неонатальном периоде, так как в этом возрасте снижение уровней меди и церулоплазмина является нормой. Однако при наличии у ребенка других характерных симптомов заболевания необходимо обязательно проводить данное лабораторное исследование.

Современные методы молекулярно-генетической диагностики дефектов в гене ATP7A являются неотъемлемой частью подтверждения диагноза БМ.

Эффективного этиотропного лечения БМ на сегодняшний день не разработано. В литературе предлагаются патогенетические подходы в терапии. Так, представлен положительный эффект в отношении замедления нейродегенеративных процессов при подкожном введения гистидината меди. Наилучшие результаты при использовании данного препарата достигаются в случае раннего начала терапии до появления неврологических нарушений [6].

Цель работы: представить наблюдение БМ у ребенка с целью ранней диагностики данной нозологии и повышения качества медико-генетического консультирования.

Материалы и методы. Пробанд – мальчик 2 лет 10 месяцев, которому проведены ультразвуковое исследование органов брюшной полости, электроэнцефалография, магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, исследование уровня меди и церулоплазмина в крови, молекулярно-генетическое исследование. Материалом для молекулярно-генетического исследования послужил образец геномной ДНК пробанда. Выделение ДНК из лейкоцитов периферической крови выполнено методом солевой экстракции. Высокопроизводительное секвенирование проведено на оборудовании NextSeq550 (Illumina, США) с использованием набора для секвенирования NextSeq 550 System Mid-Output Kit (Illumina, США). Для подготовки ДНК «библиотек» использовали набор реагентов Clinical Exome Solution V2 (SOPHiA GENETICS, Швейцария) по протоколу, рекомендованному производителем. Биоинформатический анализ полученных данных проводили с помощью платформы SOPHiA-DDM-v4 (SOPHiA GENETICS, Швейцария). По результатам инструментальных и лабораторных исследований проведено медико-генетическое консультирование семьи с комплексной оценкой полученных данных.

Результаты и их обсуждение. Из анамнеза известно: ребенок от 1 беременности, 1 срочных родов, у клинически здоровых родителей в неродственном браке. Масса тела мальчика при рождении составила 2440 г, длина тела – 47 см. После рождения, с учетом показателей физического развития, ребенок в течении месяца находился на втором этапе выхаживания с диагнозом белково-энергетическая недостаточность.

Первичный осмотр генетика проведен в возрасте 18 месяцев. Показатели физического развития мальчика: масса тела – 9 кг (-1,77 SD), длина тела – 84 см (+0,61SD), окружность головы – 46 см (-1,05 SD). Из анамнеза известно, что на первом году жизни пробанд развивался с задержкой моторного развития: удерживал голову с 3-х месяцев, не сидел, не ползал, не ходил. Наблюдалась выраженная диффузная мышечная гипотония и задержка психо-речевого развития. С учетом преобладающей неврологической симптоматики первично были выполнены лабораторные (генетические) исследования: тандемная масс-спектрометрия (сухие пятна крови), селективный скрининг мочи, молекулярно-генетическая диагностика спинальной

мышечной атрофии, митохондриальных заболеваний, исследование активности лизосомных ферментов в лейкоцитах. По результатам проведенных исследований патологических изменений не было установлено.

В 2 года состояние ребенка ухудшилось: у мальчика появились частые миоклонии, в связи с чем проведено повторное медико-генетическое консультирование. Учитывая прогрессирующий характер заболевания, тяжесть и неспецифичность клинической картины было принято решение о проведении пациенту экзомного секвенирования.

Полученные в результате массового параллельного секвенирования данные прошли биоинформационную обработку, включающую в себя ключевые этапы: оценку качества прочтений, удаление адаптеров и тримминга последовательности, преобразование в bam-файлы, их сортировку и преобразование в vcf формат.

По результатам секвенирования была выявлена нуклеотидная замена c.4084G>C (p.Ala1362Pro) в 21 экзоне гена ATP7A в гемизиготном состоянии. Алгоритм предсказания патогенности SOPHiA-DDM-v4 расценивает данный вариант как вероятно патогенный. Выявленный вариант нуклеотидной замены ранее не описан в литературе, но альтернативные варианты замен в этом кодоне классифицированы как патогенные и описаны при БМ.

Дополнительная оценка патогенетической значимости выявленного варианта проводилась в соответствии с рекомендованным протоколом «Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования» [7].

С учетом полученных результатов NGS для сопоставления данных молекулярно-генетического исследования и фенотипа выполнена повторная консультация невролога и генетика с целью назначения дополнительных лабораторных и функциональных исследований в отношении БМ.

При осмотре ребенка в возрасте 2 лет 10 месяцев определяются черепно-лицевые дисморфии: брахицефалическая форма головы, редкие, тусклые, ломкие волосы, двусторонний птоз век, высокое небо, легкая ретрогнатия; кожа в местах складок дряблая, сухая, гиперпигментированная, слабо развитая подкожная жировая клетчатка, запавшая грудная клетка, крыловидные лопатки. Показатели физического развития: масса тела – 10,5 кг (-2,71 SD), длина тела – 103 см (+1,43 SD), окружность головы – 47 см (-1,79 SD). При оценке неврологического статуса определяется, что ребенок продуктивному контакту недоступен, в речи присутствуют отдельные звуки, взгляд на предмете практически не фиксирует. Наблюдается непостоянное сходящееся косоглазие обоих глаз, поперхивание при глотании; установочное положение головы с поворотом вправо; сухожильно-периостальные рефлексы живые. Отмечается выраженная диффузная гипотрофия, аксиальная мышечная гипотония, прогрессирующий дистальный спастический тетрапарез. Объем пассивных движений в лучезапястных, тазобедренных и голеностопных суставах несколько ограничен вследствие формирующихся мышечных контрактур.

По результатам МРТ головного мозга обнаружены резидуальные глиозные изменения в белом веществе обоих полушарий, уменьшение размеров с участками измененного сигнала в обоих таламусах, минимальное расширение ликворных пространств. Патологии сосудов головного мозга по данным МРТ не обнаружено.

По данным электроэнцефалографии выявлены эпилептиформные изменения в виде частых высокоамплитудных вспышек острых-медленных волн, вспышек полипик-волновой активности.

По результатам офтальмологического осмотра выставлен диагноз: оптиконейропатия обоих глаз, частичная атрофия зрительных нервов обоих глаз.

В биохимическом анализе крови выявлено снижение уровня меди в сыворотке крови – 59,7 мкв % (референсные значения 70–140 мкв %) и уровня церулоплазмина – 60,6 мг/л (референсные значения 172–231 мг/л).

По результатам инструментальных, биохимических и молекулярно-генетических исследований, данных, полученных при клиническом осмотре, ребенку установлен диагноз – БМ.

Заключение. БМ – редкая тяжелая болезнь обмена с нейродегенеративными нарушениями. Учитывая гетерогенность и неспецифичность клинических проявлений, ранняя диагностика БМ крайне затруднена.

В случаях развития фармакорезистентных эпилептических приступов с регрессом психомоторных навыков в раннем возрасте, важно иметь настороженность в отношении БМ и оценить дополнительные критерии: изменение внешнего вида и структуры волос, дряблость и сухость кожи, гипотрофия, скелетные деформации и биохимические маркеры.

Современные возможности молекулярно-генетических исследований позволяют установить этиологию заболевания, что является важной составляющей для возможности назначения патогенетической терапии пациенту, а также повышения качества медико-генетического консультирования с оценкой прогноза для сибсов и планированием объема диагностических мероприятий в следующую беременность.

Литература

1. Vairo, F.P.E., Chwal, B.C., Perini, S., Ferreira, M.A.P., de Freitas Lopes, A.C., Saute, J.A.M. A systematic review and evidence-based guideline for diagnosis and treatment of Menkes disease / F.P.E. Vairo [et al.] // Mol Genet Metab. – 2019. – Т. 126. – № 1. – pp. 6-13.

2. Tümer, Z., Vural, B., Tønnesen, T., Chelly, J., Monaco, A.P., Horn, N. Characterization of the exon structure of the Menkes disease gene using vectorette PCR / Z. Tümer [et al.] // Genomics. – 1995. – Т. 26. – № 3. – pp. 437–442.

3. Tümer, Z., Møller, L.B. Menkes disease / Z. Tümer, L.B. Møller // Eur J Hum Genet. – 2010. – Т. 18. – № 5. – pp. 511–518.

4. Fagerberg, L., Hallström, B.M., Oksvold, P., Kampf, C., Djureinovic, D., Odeberg, J., Habuka, M., Tahmasebpoor, S., Danielsson, A., Edlund, K., Asplund, A., Sjöstedt, E., Lundberg, E., Szigyarto, C.A., Skogs, M., Takanen, J.O., Berling, H., Tegel, H., Mulder, J., Nilsson, P. Analysis of the human tissue-specific expression by genome-wide integration of transcriptomics and antibody-based proteomics / L. Fagerberg [et al.] // Mol Cell Proteomics. – 2014. – Т. 13. –№ 2. – pp. 397–406.

5. Притчард, Д.Дж., Корф, Б.Р. Наглядная медицинская генетика / Д.Дж. Притчард, Б.Р. Корф. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – С. 205;

6. Olivares, J.L., Bueno, I., Gallati, S., Ramos, F.J. Late-onset treatment in Menkes disease: is there a correlation between genotype and response to therapy? / J.L. Olivares [et al.] // Clinical Genetics. – 2006. – Т. 69. – № 4. – pp. 363–366.

7. Рыжкова, О.П., Кардымон, О.Л., Прохорчук, Е.Б. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2) / О.П. Рыжкова, О.Л. Кардымон, Е.Б. Прохорчук // Медицинская генетика. – 2019. – Т. 18. – № 2. – С. 3–23.

CLINICAL CASE OF MENKES DISEASE ASSOCIATED WITH A NEW NUCLEOTIDE SUBSTITUTION VARIANT IN THE ATP7A GENE

Suboch K.V.[1], Zimovina T.S.[1], Filipovich E.K.[2]

[1] State institution «Republican Scientific and Practical Centre «Mother and Child»,
[2] Belarusian State Medical University,
Minsk, Republic of Belarus

Menkes disease (OMIM 309400) is a multisystem disorder associated with impaired copper metabolism. The most typical symptoms of the disease are progressive neurodegeneration, connective tissue disturbances and curly, sparse and lusterless hair. The latter symptom gives rise to another name for the disease – «kinky hair» disease. The article presents a clinical case of Menkes disease caused by a likely pathogenic variant in ATP7A gene (c.4084G>C; p.Ala1362Pro).

Keywords: copper metabolism, ATP7A gene, massive parallel sequencing, curly hair.

Поступила 13.10.2023

УДК 575.224.23:57.085.1

МЕТОД ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ ГИБРИДИЗАЦИИ IN SITU В ДИАГНОСТИКЕ ХРОМОСОМНЫХ АНОМАЛИЙ: СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Требка Е.Г.

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

Резюме. В статье представлены основные направления диагностики хромосомных аномалий и результаты собственных исследований с использованием метода флуоресцентной гибридизации in situ (FISH) за период 2011–2022 гг. в самой крупной практической генетической лаборатории Республики Беларусь – клинико-диагностической генетической лаборатории ГУ РНПЦ «Мать и дитя».

Ключевые слова: FISH, кариотип, микроделеционные синдромы, криптические аберрации, мозаицизм.

Введение. Флуоресцентная гибридизация in situ является таргетным молекулярно-цитогенетическим методом, который позволяет установить наличие, число копий, локализацию определенных участков хромосом с помощью предварительно подобранных соответственно цели исследования флуоресцентных ДНК-зондов. В основе метода лежит гибридизация высокоспецифичного и чувствительного флуоресцентного ДНК-зонда и комплементарного ему участка ДНК пациента и последующая оценка гибридизационных сигналов с определением их числа

и локализации в геноме. Поэтому в силу ограниченной области исследования (анализируются только определенные локусы в геноме) FISH не определяет кариотип и не может заменить его анализ.

За последние полтора десятилетия стало очевидно, что FISH является мощным инструментом и ценным ресурсом не только в исследовательской работе, но и в клинической диагностике. Более того, благодаря прогрессу в области технологий и медицинских исследований FISH продолжает играть решающую роль в разработке новых диагностических инструментов. В настоящее время основными направлениями использования метода FISH в клинической практике являются диагностика онкологических заболеваний, вирусных инфекций, выявление численных и структурных аномалий в конституциональном кариотипе.

В клинической генетике FISH используется, главным образом, для определения аберраций за пределами уровня разрешения стандартного кариотипирования (диагностика микроделеционных синдромов), в качестве дополнительного исследования для установления типа хромосомной перестройки, дифференциальной диагностики структурной патологии и вариантов гетероморфизма хромосом, определения мозаичного кариотипа, подтверждения результатов других генетических исследований. В эру стремительного развития и широкого внедрения в медицинскую практику полногеномных исследований возникают вопросы об актуальности и целесообразности использования флуоресцентной гибридизации in situ. В статье представлен собственный опыт исследований и приведены примеры актуальных направлений применения FISH в цитогенетической практике исследований конституционального кариотипа.

Материалы и методы исследования

Стандартный хромосомный анализ проводили на препаратах метафазных хромосом с помощью дифференциального GTG окрашивания.

FISH проводили на препаратах метафазных и интерфазных ядер, полученных из пренатальных (культуры клеток амниотической жидкости, ворсин хориона, пуповинной крови плода) и постнатальных (культуры лимфоцитов, клетки буккального эпителия) образцов тканей, а также тканей абортированного материала. Для FISH использовались коммерческие специфичные ДНК-зонды («Abbott Molecular Vysis Inc.», США). Гибридизацию осуществляли в течение 16 часов. Гибридизация и постгибридизационная отмывка ДНК-зондов выполнялись согласно инструкциям фирмы-производителя с модификациями. Подсчет гибридизационных сигналов на препаратах с растворами DAPI и Vectashield проводили на флуоресцентном микроскопе Nikon Eclipse, оснащённом цифровой фотокамерой и программным обеспечением LUCIA (Япония) при 1000-кратном увеличении с использованием соответствующих светофильтров.

Результаты исследования и обсуждение

Метод FISH был внедрен в практику цитогенетического отдела клинико-диагностической генетической лаборатории ГУ РНПЦ «Мать и дитя» в 2011г. За период 2011–2022 гг. были проведены исследования FISH у более 1300 пациентов, как проходящих обследование в «Мать и дитя», так и направленных врачами генетиками и цитогенетиками из областных генетических центров Республики Беларусь. Исследования проводили в ходе постнатальной диагностики (1200 исследований), пренатальной диагностики (более 100 исследований), диагностики абортированных тканей.

Согласно цели исследования были использованы центромер-, локус- и субтеломер-специфичные ДНК-зонды. Количество используемых в одном раунде гибридизации ДНК-зондов и, следовательно, количество анализируемых хромосомных локусов ограничено техническими возможностями флуоресцентного микроскопа. При анализе структурных перестроек в кариотипе часто требовались дополнительные раунды гибридизации до формирования окончательного заключения о хромосомной патологии. При этом были использованы коммерческие готовые наборы или формирование смеси ДНК-зондов проводилось согласно возникшей проблеме. Наличие спектра различных ДНК-зондов позволяет решать широкий спектр возникающих проблем, что крайне важно при проведении срочных цитогенетических исследований у беременных и в пренатальной диагностике.

В самом общем виде можно выделить следующие крупные блоки задач FISH в нашей лаборатории:

– диагностика микроделеционных синдромов;

– исследование структурно аномальных хромосом (дериватные хромосомы, изохромосомы, маркерные хромосомы), включая выявление криптических транслокаций;

– проведение дифференциальной диагностики между аномалиями и гетероморфизмами хромосом;

– определение локализации пол-определяющего гена SRY;

– установление мозаичного кариотипа (качественный и количественный анализ клеточных линий);

– подтверждение хромосомных аномалий, установленных другими генетическими методами.

FISH в практике нашей лаборатории является методом второй линии диагностики после стандартного кариотипирования, за исключением исследований, когда получение метафазных препаратов в лаборатории не проводится (постнатальный анализ буккального эпителия, анализ клеток печени абортированных плодов). Даже в случае направления на диагностику микроделеционных синдромов FISH осуществляли после анализа кариотипа для исключения аномалий кариотипа, визуализируемых при световой микроскопии, а также цитогенетической перестройки в хромосоме-носителе критичного для данного микроделеционного синдрома локуса. При этом проводился анализ критичного хромосомного локуса не только на предмет крупных делеций, но и других перестроек – транслокаций, инверсий. В ряде случаев были установлены аномалии других хромосомных локусов, в результате чего план последующей генетической дигностики корректировался.

В целом можно констатировать, что результаты FISH в некоторой степени отражают эффективность работы как врачей генетиков (например, формирование на основе фенотипических данных пациентов групп высокого риска по определенному микроделеционному синдрому), так и цитогенетиков (анализ структурных аномалий кариотипа на грани разрешения светового микроскопирования, анализ гетероморфизма хромосом).

Основные показания для проведения FISH представлены на рисунке 1.

К диагностике rea отнесены случаи диагностики типа аберрации и дифференциальной диагностики между структурной патологией и нормальной морфологией/гетероморфизмом хромосом
Рисунок 1 – Показания для проведения исследований FISH за период 2011–2022 гг.

Диагностика микроделеционных синдромов

Наибольшую долю исследований FISH составила диагностика микроделеционных синдромов (МС) – 76 %, которая проводится по направлениям врачей генетиков. Необходимо отметить, что в нашей лаборатории диагностика МС проводится также молекулярно-генетическими методами. Учитывая высокую востребованность в диагностике МС, взаимозаменяемость методов обеспечивает непрерывность оказания необходимой генетической лабораторной диагностики в случаях разного рода технических проблем (оборудование, программное обеспечение, реактивы). Молекулярно-генетические методы имеют преимущество перед FISH в возможности одновременной диагностики ряда МС в одном исследовании. В целях оптимизации работы цитогенетического и молекулярно-генетического отделов лаборатории на исследование FISH направлялись случаи с более специфичным для конкретного синдрома фенотипом. Поэтому представленные в статье данные условно отражают частоту МС у пациентов с характерным для данного МС фенотипом.

На рисунке 2 представлены наиболее востребованные для диагностики и наиболее частые МС, которые имеют также больше подтверждений. МС изображены в порядке убывания числа подтвержденных случаев. Наиболее часто проводилась диагностика с.Ди Джорджи (340 пациентов). Микроделеции del22q11.2 были выявлены как при проведении постнатальной, так и пренатальной диагностики и исследовании абортированных тканей. Однако вследствие специфических фенотипических особенностей наиболее чаще подтверждался Х-сцепленный ихтиоз – у каждого 2–3 обследованного пациента. В целом, можно сделать заключение о высокой частоте находок при диагностике МС. При диагностике методом FISH синдромов Вильямса, Ди Джорджи, Прадера-Вилли генетический диагноз был соответственно подтвержден у каждого 4, 5, и 7 пациента.

Рисунок 2 – Микроделеционные синдромы с большей частотой выявления методом FISH

На рисунке 3 представлены МС с единичными подтвержденными находками микроделеций. Малое число подтверждений обусловлено крайней редкостью МС (частота у новорожденных МС Вольфа-Хиршхорна, Миллера-Дикера, Кошачьего крика – 1/50 тыс. Например, за 11 лет на диагностику синдрома Вольфа-Хиршхорна всего было направлено 15 пациентов, но микроделеция методом FISH была подтверждена только в 1 случае.), необходимостью дифференциальной диагностики с другими генетическими синдромами (синдром Ангельмана и Ангельман-подобные синдромы [1]) или также вероятными другими причинами развития синдрома (синдром Ангельмана вследствие нарушения метилирования, однородительской дисомии и т.д.), малым периодом диагностики в лаборатории (диагностика FISH синдрома микроделеции 1p36 проводилась в 2020–2022 гг.).

Рисунок 3 – Микроделеционные синдромы с меньшей частотой выявления методом FISH

Согласно представленным результатам, принимая во внимание множество фенотипически подобных генетических синдромов и состояний, а также необходимость их дифференцировать между собой, можем говорить о высоком уровне профессионализма врачей генетиков, направляющих на генетическую диагностику определенного МС.

Диагностика структуры хромосом

Значительную часть исследований FISH как дополнительного после анализа кариотипа метода занимает диагностика криптической структурной патологии аутосом и половых хромосом, которая находится на грани разрешения светового микроскопирования, и дифференциальная диагностика между различными типами структурной патологии хромосом (rea).

Если эффективность диагностики МС в большинстве своем определяется опытом и профессионализмом врача генетика, направившего на исследование, то диагностика структурных аберраций, наоборот, – это сфера работы цитогенетических отделов. Соответственно, с целью исследований морфологии хромосом с помощью FISH направляются случаи, диагностика которых затруднена при стандартном анализе кариотипа вследствие очень маленького в рамках стандартного кариотипирования изменения структуры хромосом либо вследствие явления хромосомного химеризма – визуального морфологического подобия разных хромосомных локусов при дифференциальном окрашивании хромосом (GTG-бэндинг в генетических лабораториях РБ). Цена ошибки анализа кариотипа в таких случаях достаточно высока – цитогенетическое заключение о сбалансированном или несбалансированном кариотипе лежит в основе последующего генетического консультирования и выбора тактики ведения беременности, лечения ребенка с аномальным фенотипом и пороками развития, лечения бесплодия.

Основными причинами, определяющими необходимость FISH в цитогенетическом отделе, являются субъективность кариотипирования (визуальный анализ хромосомного препарата при микроскопировании, зависимость качества хромосомных препаратов и GTG-бэндинга от множества условий, в том числе климатических), подобие GTG-бэндинга разных участков разных хромосом, существование вариантов нормального хромосомного гетероморфизма.

Всего было исследовано 78 пренатальных и постнатальных случаев на предмет диагностики rea аутосом. В 43 случаях установлен тип аберрации (t, inv, rec, iso, dic), в 35 случаях аберрация была исключена. Важно подчеркнуть, что в отличие от молекулярно-генетических методов, определяющих число копий определенных локусов генома, FISH дает не только численную оценку, но и позволяет анализировать локализацию этих локусов в кариотипе, что необходимо при установлении типа rea. В свою очередь определение точного типа rea дает возможность проанализировать вероятные аномалии кариотипа у потомства или родителей носителя, обусловленные данной перестройкой, а также проводить генотип-фенотип ассоциации.

В качестве типичного примера рассмотрим наш случай из практики. На прием к врачу генетику обратилась семейная пара с 2 спонтанными абортами в раннем сроке в анамнезе и текущей беременностью II триместра. При проведении ультразвукового исследования в сроке 18 недель были выявлены пороки развития плода – вентрикуломегалия, врожденный порок сердца, полидактилия, лицевые дисморфии. Пара была направлена на кариотипирование с учетом анамнеза и исследование кариотипа амниотической жидкости в связи с установленными пороками. При анализе

кариотипа у женщины выявлен нормальный женский кариотип, у мужчины установлен аномальный кариотип с носительством дериватной хромосомы 13 – der(13) – с присутствием дополнительного материала относительно малого размера в дистальном районе длинного плеча. Такое изменение хромосомы у фенотипически нормального носителя обычно свидетельствует о криптической реципрокной транслокации – сбалансированной структурной патологии кариотипа. Однако прицельный поиск второй дериватной хромосомы методом анализа GTG-бэндинга не привел к выявлению второй аномальной хромосомы. Одновременно другим независимым цитогенетиком было сделано заключение о кариотипе амниотической жидкости – кариотип плода нормальный мужской. С целью диагностики типа rea и поиска второй дериватной хромосомы у пациента было проведено несколько раундов FISH с разными ДНК-зондами, и установлена криптическая транслокация 46,XY,t(1;13)(q43;q34).ish t(1;13)(q43;q34) (CEB108/T7+, VIJyRM2002+, VIJyRM2123-; RB1/13q14+,VIJyRM2123+,VIJyRM2002-) (рис.4).

Рисунок 4 – Метафазные хромосомы t(1;13) (q43;q34) x10, x100, GTG (550 бэндов)

Реанализ препаратов стандартного кариотипирования с исследованием хромосом с более высоким, чем в рутинной практике, уровнем бэндинга позволил визуализировать измененную хромосому 1 как у отца носителя транслокации, так и в препаратах амниотической жидкости. Запись кариотип плода с учетом данных FISH была скорректирована – 46,XY, der(1)t(1;13)(q43;q34)pat – кариотип несбалансированный мужской с носительством дериватной хромосомы 1 der(1) от отцовской транслокации t(1;13). Размер измененных участков хромосом в данном случае – на уровне 6Mb (разрешение стандартного кариотипирования в рутинной цитогенетической мировой практике 5–10 Mb). Таким образом, окончательное заключение о кариотипе сделано на основании результатов дополнительного к анализу кариотипа исследованию FISH. Установление транслокации в кариотипе отца объясняет вероятную причину спонтанных абортов в анамнезе (несбалансированный кариотип у плодов), появление пороков у плода при текущей беременности и определяет тактику предимплантационных и пренатальных исследований при следующих беременностях.

Необходимо подчеркнуть, что FISH с целью диагностики rea проводится по направлениям и по согласованию с цитогенетиками, непосредственно анализирующими кариотип и определяющими критичные для анализа FISH

хромосомные локусы. При этом FISH может быть единственным методом выбора при возникновении спорных ситуаций о сбалансированном или несбалансированном кариотипе.

Дифференциальная диагностика между структурной перестройкой и нормальным *хромосомным гетероморфизмом* является еще одним прикладным применением FISH в практике цитогенетических исследований. Обычно затруднения в интерпретации вызывают гетероморфизмы коротких (p) плеч акроцентрических хромосом и изменения локализации и размеров гетерохроматиновых локусов генома.

Вариабельность морфологии p-плеч акроцентрических хромосом (13–15, 21–22 хромосом), которая проявляется в виде изменения размера спутников (ps+/-), спутничных нитей (pstk+/-), их удвоения (pss, pstkstk), полного визуального отсутствия p-плеча (p-), присутствия гетерохроматинового блока (ph), относится к частым гетероморфизмам хромосом в кариотипе человека. При этом транслоцированный в район p-плеча эухроматиновый материал может маскироваться под нормальную вариабельность и установление его с помощью стандартного анализа кариотипа в этом случае вызывает затруднения. На рисунках 5–6 представлены транслокации t(3;21)(p26;p11) и t(14;22)(p11;q13) с вовлечением коротких плеч акроцентрических хромосом. В этих случаях для установления транслокаций и присутствия эухроматинового района других хромосом вместо спутника и спутничных нитей у взрослых людей использовался метод FISH. В первом случае t(14;22)(p11;q13) была обнаружена у мужчины (кариотипирование проводилось в связи с бесплодием в семейной паре). Во втором случае при кариотипировании ребенка с множественными пороками развития была выявлена дериватная хромосома 3, при последующем кариотипировании и FISH крови матери установлена t(3;21)(p26;p11). Учитывая крайне сложные для анализа стандартным кариотипированием перестройки, в таких семьях для постнатальных исследований кариотипа у родственников и при последующих беременностях с целью анализа структуры вовлеченных в транслокацию хромосом рекомендуется цитогенетическая диагностика с помощью ДНК-зондов, соответствующих транслоцированным районам хромосом.

Рисунок 5 – Метафазные хромосомы t(14;22)(p11;q13) x10, x100, GTG (550 бэндов)

Рисунок 6 – Метафазные хромосомы t(3;21)(p26;p11) x10, x100, GTG (550 бэндов)

На рисунке 7 представлен еще один случай с точкой разрыва в области p-плеча акроцентрической хромосомы, но имеющий уже совершенно другую диагностическую историю. При кариотипировании мужчины с азооспермией установлено 46,XX тестикулярное нарушение формирования пола (НФП). Для определения природы патологии проведено FISH с локус-специфическим ДНК-зондом к пол-определяющему гену SRY, и выявлена крайне редкая нетипичная транслокация – локус SRY вопреки наиболее частому варианту t(X;Y) локализовался на p-плече хромосомы группы D (транслокация в район спутника и спутничной нити).

Рисунок 7 – Метафазные хромосомы D группы кариотип 46,XX.ish der(14)t(Y;14)(p11;p11)(SRY+) x10, x100, GTG (550 бэндов)

При реанализе кариотипа была предположена несбалансированная транслокация эухроматинового района Yp в район p-плеча хромосомы 14 с образованием der(14) (наиболее вероятно произошла в гаметогенезе у отца пациента), что было подтверждено в последующих раундах FISH с одновременным использованием локус-специфических к локусу SRY и 14 хромосоме ДНК-зондами. Окончательное заключение кариотипа на основе стандартного кариотипирования и FISH – 46,XX.ish der(14)t(Y;14)(p11;p11)(SRY+,14q32+). Носительство материала Y-хромосомы в районе короткого плеча акроцентрической хромосомы обеспечило формирование мужского фенотипа при наборе половых хромосом XX, а потеря всего материала длинного плеча с генами сперматогенеза (AZF) в результате образования транслокации между Y-хромосомой и хромосомой 14 впоследствии привело к блоку сперматогенеза у мужчины.

FISH с использованием специфических к разным локусам Y-хромосомы ДНК-зондами занимает центральное место в анализе структурной патологии Y-хромосомы (reaY) и в дифференциальной диагностике между reaY и вариантами гетероморфизма Y-хромосомы. Y-хромосома является наиболее «проблемной» хромосомой в цитогенетическом анализе вследствие присутствия разных вариантов гетероморфизма, неконтрастного GTG-бэндинга, малых размеров. Однако

на основании разработанной в лаборатории комплексной диагностики с применением FISH показано, что reaY относится ко второй по частоте распространения хромосомной причине азооспермии у мужчин после синдрома Клайнфельтера. С помощью FISH появилась возможность более чем в 2 раза эффективнее выявлять reaY и значительно расширить спектр обнаруживаемых reaY – выявление типов reaY, которые до внедрения FISH рассматривались как варианты гетероморфизма вследствие невозможности их дифференцировать на основании только методов стандартного кариотипирования [2].

Определение *локализация гена SRY* в кариотипе составило отдельный блок исследований FISH в нашей практике (рис.1). FISH проводился для диагностики reaY (локализация и определение числа копий SRY позволяет судить о числе Yp в reaY и, соответственно, о типе reaY), и для диагностики reaX и аберраций аутосом с носительством материала Y-хромосомы. Кроме этого, исследование локализации SRY проводилось по направлениям врачей генетиков у пациентов с НФП. Поиск определяющего мужской фенотипический пол гена SRY наиболее оправдан у пациентов с 46,XX тестикулярным НФП с целью установления природы развития мужского фенотипа при женском кариотипе [3, 4].

Использование методом FISH у пациенток с женским фенотипом и с мужским кариотипом 46,XY является мало информативным в плане диагностики мутаций и делеций (del) гена SRY, как причины развития женских половых признаков. Согласно данным литературы, мутации и del SRY составляют лишь 10–15 % от всех причин синдрома Свайера, остальные причины развития женского фенотипа обусловлены мутациями генов X-хромосомы и аутосом, которые контролируют дифференцировку гонад [5].

Флуоресцентный ДНК-зонд LSI SRY комплементарно гибридизируется с последовательностью ДНК пациентки на Y-хромосоме, которая имеет размер более чем в 100 раз больший (122kb), чем непосредственно размер гена SRY (828bp). Поэтому отсутствие 1/100 части флуоресцентного сигнала вследствие как полной, так и частичной del SRY невозможно визуализировать данным методом. Диагностика методом FISH свидетельствует только о присутствии или отсутствии последовательности на Y-хромосоме, которая комплементарна используемому ДНК-зонду LSI SRY. У всех обследованных 32 женщин сигнал ДНК-зонда к гену SRY визуализировался в своей нормальной локации на Y-хромосоме – дистальный район Yp, что совместно с результатами кариотипирования подтвердило нормальную морфологию Y-хромосомы.

Анализ мозаичного кариотипа

В эру стремительного прогресса генетической диагностики FISH до сих пор остается методом выбора с целью определения хромосомного мозаицизма. Анализ мозаицизма занимает малую долю – 3 % – от всех исследований FISH (рис.1), однако на настоящий момент FISH имеет существенные возможности в самостоятельной диагностике, так и в комбинировании с другими генетическими методами. Эффективное выявление низкоуровневого, динамического, межтканевого мозаицизма при использовании FISH обусловлено анализом больших (до 1000 ядер) массивов метафазных и интерфазных клеток, а также возможностью комбинировать разные ДНК-зонды согласно цели исследования. В нашей практике проводился поиск клеточных линий и подтверждение или исключение мозаичного кариотипа по направлениям цитогенетиков на основании находок, выявленных при стандартном

кариотипировании, и по направлениям врачей генетиков на основании фенотипических особенностей пациентов.

FISH проводился для анализа мозаицизма половых хромосом (в основном при подозрении или уточнении мозаичных вариантов синдромов Клайнфельтера и Тернера), аутосом (анализ трисомий 9, 21 хромосом), в том числе при носительстве структурных аномалий половых хромосом и аутосом (reaY, синдром Паллистера-Киллиана, маркерные хромосомы mar).

В качестве примеров рассмотрим несколько случаев, когда в результате FISH был изменен кариотип у пациентов и определена дальнейшая тактика оказания медицинской помощи. На кариотипирование был направлен новорожденный ребенок с нарушением половой дифференцировки и неопределенным фенотипическим полом. У пациента отмечались врожденный порок сердца, правосторонний крипторхизм, гипоспадия, дисгенезия гонад. При первом анализе кариотипа в 25 метафазных клетках определен кариотип 45,X. При проведении FISH на клетках крови и буккального эпителия со специфическими к Y-хромосоме ДНК-зондами, установлен мозаицизм в обоих тканях – в 6,5 % клеток крови и в 0,3 % клеток буккального эпителия выявлен материал Y-хромосомы. При повторном кариотипировании подтвержден мозаичный кариотип mos45,X[96]/46,XY[4]. Выявление Y-хромосомы объяснило наличие у пациента фенотипических признаков мужского пола.

Также было несколько случаев, когда врач генетик направил на кариотипирование мужчин с подозрением на синдром Клайнфельтера. Результат кариотипирования – женский нормальный кариотип 46,XX – не соответствует клинической картине. В результате последующего проведения FISH были определены мозаичные варианты кариотипа с носительством Y-хромосомы в малом клоне клеток – кариотипы mos46,XX/47,XYY, mos46,XX/47,XX,isoYp.

Крайне востребованной в нашей практике FISH оказалась *диагностика mar хромосом.* Маркерные хромосомы – это хромосомы, природу которых невозможно определить при стандартном кариотипировании. Диагностический поиск в определении mar условно можно разделить на 2 ситуации. К первой ситуации (наиболее успешной с учетом технических возможностей нашего варианта исследований FISH) относятся mar, природу которых можно предсказать на основании результатов стандартного кариотипирования. В кариотипах 46,X,+mar, mos45,X/46,X,+mar отсутствие второй половой хромосомы в кариотипе в абсолютном большинстве случаев предполагает, что mar является структурно аномальной половой хромосомой. В данных случаях FISH проводился с целью идентификации хромосомы (X/Y), определения типа rea, определения мозацизма, подсчета соотношения клеточных линий. Также FISH проводили, если на основании GTG-бэндинга можно было подозревать определенную аномальную хромосому – i(12)(p10), iso(18), iso(20), rea 9 и 16 хромосомы, inv dup(15)(p10)(pter→q11–13::q11–13→pter). Во второй ситуации (GTG бэндинг не позволяет предположить хромосомную природу mar) в силу ограниченных для данной диагностики технических возможностей FISH в нашей лаборатории необходимо использование других методов диагностики и часто заключение о природе mar является следствием использования нескольких методов – многоцветный FISH, многоцветный бэндинг индивидуальных хромосом (MCB, Multi Color banding), хромосомный микроматричный анализ, оптическое геномное картирование [6]. Например, хромосомный микроматричный анализ дает информацию о числе копий эухроматиновых локусов хромосом (в результате чего можно определить

природу хромосомного материала mar) и о генном содержимом локусов и их влиянии на развитие фенотипических признаков.

FISH и полногеномные методы с высоким разрешением

На сегодняшний момент во избежание ложноположительных результатов рекомендуется подтверждение хромосомных аномалий и мозаицизма, выявленных с помощью полногеномных методов (хромосомный микроматричный анализ, оптическое картирование генома OGM). При этом одним из методов выбора является FISH. В нашей практике мы проводили несколько исследований подтверждения криптических перестроек хромосом. Для примера рассмотрим диагностический поиск хромосомной патологии с применением разных цитогенетических методов. Новорожденный мальчик с множественными врожденными пороками развития был осмотрен генетиком и направлен на кариотипирование с подозрением на хромосомную патологию. Результат кариотипирования – кариотип нормальный мужской 46,XY. При повторном осмотре генетиком в возрасте 8 лет у ребенка установлены следующие аномалии фенотипа: врожденный порок сердца, арахнодактилия, головчатая гипоспадия, гипоплазия тазобедренных суставов, дисморфичное лицо, тугоухость, задержка речевого развития. Было принято решение о диагностике хромосомных аномалий методом хромосомного микроматричного анализа, в результате чего выявлены патогенные изменения числа копий ДНК: частичная дупликация короткого плеча Х-хромосомы (локус Xp22.33p22.31) размером 6,2 млн.п.н., частичная делеция длинного плеча 18 хромосомы (локус 18q22.3q23) размером 7,013 млн.п.н. Было предположено присутствие несбалансированной транслокации с образованием der(18). При реанализе изменение GTG-бэндинга хромосомы 18 не было установлено. Поэтому было проведено исследование FISH с комбинированием ДНК-зондов, специфических к Х-хромосоме и хромосоме 18, что подтвердило несбалансированную транслокацию. Невозможность определить данную аберрацию при анализе кариотипа обусловлено тем, что в контексте визуальной оценки морфологии хромосом при световой микроскопии произошла равноценная по размеру и GTG-бэндингу замена материала 18 хромосомы на материал Х-хромосомы (рис.8). Следующим этапом обследования стало исследование кариотипа и FISH матери на предмет родительского наследования. Транслокация у матери не была установлена. Таким образом, окончательное заключение о кариотипе 46,XY.ish der(18)t(X;18)(p22.33;q23)(D18Z1+,DXYS129+, VIJyRM2050-) dn является результатом комплексной диагностики с использованием цитогенетических методов разного разрешения, принципов анализа и целей диагностики. Выявленные изменения числа копий генетического материала обусловили развитие специфического фенотипа у ребенка.

Рисунок 8 – Метафазные хромосомы 18 и Х –кариотип 46,XY.ish der(18)t(X;18)(p22.33;q23) (D18Z1+,DXYS129+, VIJyRM2050-) dn, x10, x100, GTG (550 бэндов)

Заключение

Несмотря на простоту метода и появление современных полногеномных технологий метод FISH сохраняет актуальность. FISH уверенно занял свою нишу в научных и клинико-лабораторных исследованиях в диагностике хромосомных аномалий. Исследование FISH в современной цитогенетической лаборатории является практически значимым методом, который позволяет определить тип хромосомных перестроек, провести дифференциальную диагностику между несбалансированным и сбалансированным состоянием кариотипа, патологией хромосом и вариантами гетероморфизма, определить мозаичный кариотип, скорректировать заключение по кариотипу. FISH значительно расширяет возможности цитогенетической диагностики, а в ряде случаев является единственным методом выбора для диагностического поиска хромосомной аномалии.

Литература

1. Tan, W-H. If not Angelman, what is it? A review of Angelman-like syndromes / W-H Tan [et al.] // Am J Med Genet. – 2014. – Part. A, № 164A. – P. 975–992.

2. Требка, Е.Г. Структурные аномалии Y-хромосомы: проблемы диагностики / Е.Г. Требка, Н.Б. Гусина // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2019. – Т. 8, № 3. – С. 363–380.

3. Требка, Е.Г. Синдром XX-male: цитогенетические методы диагностики / Е.Г. Требка, О.М. Хурс, Н.Б. Гусина // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч.–практ. центр «Мать и дитя». – Минск, 2014. – Вып. 7. – С. 201–206.

4. Trebka, E. A new interpretation 46, XX karyotype in male after localization SRY gene using Fluorescence In Situ Hybridization / E. Trebka [et al.] // The 9th World Congress on Controversies in Preconception, Preimplantation and Prenatal genetic diagnosis CoGEN Matherials (Online Congress). – Leuven. – 2022. – E-Poster №8.

5. Elzaiat, M. Genetics of 46,XY gonadal dysgenesis [Electronic resource] / M. Elzaiat, K. McElreavey, A. Bashamboo // Best Practice Research Clinical Endocrinology Metabolism. – Elsevier. – 2022. – V. 36, I. 1 – Mode of access: https://doi.org/10.1016/j.beem.2022.101633. – Date of access: 25.02.2022.

6. Rordiguez, L. Be careful with small supernumerary marker chromosomes! [Electronic resource] / L. Rodriguez // Front. Genet. – 2023. – V. 14 – Mode of access: https://doi.org/10.3389/fgene.2023.1269679. – Date of access: 10.10.2023.

METHOD OF FLUORESCENCE IN SITU HYBRIDIZATION IN DIAGNOSTICS OF CHROMOSOMAL ABNORMALITIES: OWN RESEARCH RESULTS

Trebka E.

State institution «Republican Scientific and Practical Centre «Mother and Child», Minsk, Republic of Belarus

The article presents the main directions of diagnosing chromosomal abnormalities and our own research results of using the Fluorescence In Situ Hybridization (FISH) method in the largest practical genetic laboratory in the Republic of Belarus – the clinical diagnostic genetic laboratory of the State Institution Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child" for the period 2011–2022 years.

Keywords: FISH, karyotype, microdeletion syndrome, cryptic aberrations, mosaicism.

Поступила 15.10.2023

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 16

В авторской редакции

Ответственный редактор О. В. Прибушеня
Автор фото на обложке Н. Г. Хмура

Подписано в печать 27.12.2023. Формат 60×84/8.
Бумага офсетная. Печать офсетная.
Усл. печ. л. 69,98. Уч.-изд. л. 47,12.

Тираж 115 экз. Заказ 1888758.
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